

Untersuchung der Herzratenvariabilität in der Schizophrenie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Andrea Letzsch

geboren am 9.2.1976 in Jena

Abkürzungsverzeichnis

α_1 - Rezeptor	Alpha-adrenerger Rezeptor vom Typ 1
α_2 - Rezeptor	Alpha-adrenerger Rezeptor vom Typ 2
ACh	Azetylcholin
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
AP	Antipsychotika
AV Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
β_1 -Rezeptor	Beta-adrenerger Rezeptor vom Typ 1
CVI	<i>Cardiac Vagal Index</i>
CSI	<i>Cardiac Sympathic Index</i>
D ₂ - Rezeptor	Dopaminerges Rezeptor
DM	Dorsomedialer Nucleus
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV. Version</i>
EDA	Elektrodermale Hautaktivität
EPMS	Extrapyramidal-motorische Störungen
F	Freiheitsgrad
FFT	<i>Fast Fourier Transformation</i>
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
H ₁ - Rezeptor	Histaminerges Rezeptor
HF	<i>High Frequency</i>
HF <i>power</i>	<i>High Frequency power</i> (Energiegehalt)

HFnu	<i>High Frequency normalized units</i>
HR	<i>Heartrate</i>
HRdr	<i>Heartrate in deep respiration</i>
HRV	Herzratenvariabilität
5-HT _{2 (A,B,C)} -Rezeptor	5-Hydroxy-Tryptophan-Rezeptor vom Typ 2 mit Subtypisierung A-C
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Disease, 10.Version</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	<i>Low Frequency</i>
LFnu	<i>Low Frequency normalized units</i>
mACh-Rezeptor (M1-M5)	Muskarinerger azetylcholinерger Rezeptor mit Subtypisierung 1-5
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MCR	<i>Mean Circular Resultant</i>
n	Anzahl
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat- Rezeptor
nu	<i>normalized units</i>
Nucl.	Nucleus
N.vagus	Nervus vagus
p	Signifikanz
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
power	Energiegehalt, Leistungsdichte
QTc-Zeit	QT-Dauer eines Herzzyklus berechnet nach einer modifizierten Formel nach Bazett (Karjalainen et al. 1994)

RMSSD	<i>Root Mean Squared of Successive Difference</i>
RMSSDdr	<i>Root Mean Squared of Successive Difference in deep respiration</i>
Rr.	Rami
RRmax	Maximaler RR-Interval eines Herzzyklus
RRmin	Minimaler RR-Interval eines Herzzyklus
t-Test	Einstichprobentest bei Normalverteilung
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SA Knoten	Sinuatraler Knoten
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SAPS	<i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i>
SCOR	<i>Skin Conductance Orienting Response</i>
U1	Untersuchungszeitpunkt 1
U2	Untersuchungszeitpunkt 2
VLF	<i>Very Low Frequency</i>
VLFnu	<i>Very Low Frequency normalized units</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	2
ZUSAMMENFASSUNG	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 Einführung zum Thema	10
1.2 Die schizophrene Erkrankung	11
1.2.1 Terminologie, Epidemiologie und Ätiopathogenese	11
1.2.2 Psychopathologie und Symptomklassifikation	13
1.2.3 Diagnose	16
1.2.4 Therapie	17
1.2.5 Verlauf und Prognose	19
1.3 Das Autonome Nervensystem	19
1.3.1 Anatomische Grundlagen	20
1.3.2 Die kardiale autonome Funktion und ihre Bedeutung	21
1.3.3 Experimentelle Messung von Veränderungen des ANS in der Schizophrenie	23
2 ZIELE DER ARBEIT	26
3 MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Studienteilnehmer	27
3.1.1 Schizophrene Patienten	27
3.1.2 Gesunde Vergleichsgruppe	27
3.1.3 Ausschlusskriterien	27
3.2 Beschreibung der Geräte und Hilfsmittel sowie des Versuchsablaufs	30
3.2.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung am Kipptisch	30
3.2.2 Das strukturierte Interview zur Erfassung von SANS und SAPS	30
3.2.3 Zeitlicher Ablauf der Studie	31
3.3 Die Bedeutung der Testmethoden	32

Inhaltsverzeichnis	6
3.3.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung mit dem Kipptisch	32
3.3.2 Das strukturierte Interview zur Erfassung von SANS und SAPS	39
3.4 Statistische Berechnungen	39
4 ERGEBNISSE	41
4.1 Ergebnisse zum Zeitpunkt U1	41
4.1.1 Kardiovaskuläre Parameter in Ruhe	41
4.1.2 Kardiovaskuläre Parameter bei vertiefter In- und Expiration	43
4.1.3 Orthostaseindex (Lagewechsel)	45
4.2 Einfluss der Medikation zum Zeitpunkt U2	47
4.3 Einfluss des Geschlechts	49
4.4 Einfluss der Erkrankungsdauer	50
4.5 Einfluss der Symptomatik	51
5 DISKUSSION	52
5.1 Veränderungen des ANS in der Schizophrenie	52
5.2 Ursachen autonomer Dysfunktion in der Schizophrenie	55
5.2.1 Die kortikale und subkortikale Dysfunktion	55
5.2.2 Psychopathologie und Erkrankungsdauer	59
5.2.3 Das Geschlecht	62
5.2.4 Der Einfluss von Antipsychotika	62
5.3 Limitation der Studie	64
5.4 Ausblick	65
6 SCHLUSSFOLGERUNGEN	67
7 LITERATUR-UND QUELLENVERZEICHNIS	69

8 ANHANG	85
Erhebungsmaterialien	85
Lebenslauf	92
Danksagung	93
Ehrenwörtliche Erklärung	94

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist verbunden mit einem 2-3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko. Unter anderem werden hierfür Störungen der kardialen Erregung in Betracht gezogen. So konnte man bei schizophrenen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand sowie für ventrikuläre Arrhythmien gegenüber der Normalbevölkerung nachweisen. Die Beeinträchtigung kardiovaskulärer Funktionen wird mit einer Dysbalance des Autonomen Nervensystems schizophrener Patienten in Verbindung gebracht.

Eine sensitive Methode zur Erfassung autonomer Dysfunktionen stellt die Messung der Herzratenvariabilität (HRV) dar. Sie misst das Ausmaß der durchschnittlichen Herzfrequenzfluktuation und reflektiert damit das Wechselspiel zwischen dem parasympathischen und sympathischen Einfluss auf den kardialen Schrittmacher. Nur wenige Studien haben die HRV bei schizophrenen Patienten untersucht. Die Ergebnisse der Studien variieren und lassen die Frage nach der Bedeutung der Schizophrenie in Bezug auf die HRV offen. Zudem gibt es kaum Studien, die explizit die HRV bei unmedizierten akut psychotischen Patienten gemessen haben.

Ziel unserer Studie war deshalb die Untersuchung von Veränderungen der HRV in der akuten Phase der Schizophrenie. Hierfür haben wir bei 30 unmedizierten Patienten zu Beginn einer akuten Psychose die HRV gemessen und geprüft, ob mögliche Veränderungen autonomer Parameter in Beziehung zur akuten Phase der Erkrankung stehen. Von besonderem Interesse war, ob Schwere, Dauer sowie Art der Symptome und möglicherweise das Geschlecht maßgebend für Veränderungen im Autonomen Nervensystem bei schizophrenen Patienten sind. Um den Einfluss von Antipsychotika auf das Autonome Nervensystem schizophrener Patienten zu überprüfen, haben wir die Patienten im 2. Teil der Studie nach Beginn einer Antipsychotikatherapie erneut untersucht und die Ergebnisse beider Teiluntersuchungen miteinander verglichen.

Das Ergebnis für beide Teiluntersuchungen war eine signifikant erhöhte Herzfrequenz neben signifikant verminderten parasympathischen HRV-Parametern wie dem *Root Mean Squared of Successive Difference* (RMSSD), der *High Frequency* (HF), dem

Mean Circular Resultant (MCR) in der akuten Phase der Erkrankung. Außerdem konnten wir zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Positivsymptomatik und dem Anteil der *Very Low Frequency* (VLF) in der Spektralanalyse gibt. Dabei korreliert mittel bis schwer ausgeprägtes Wahnerleben mit einer hohen VLF. Zudem fanden wir einen Zusammenhang zwischen dem parasympathischen Marker MCR und der Erkrankungsdauer. Chronisch kranke Patienten zeigen einen signifikant niedrigeren MCR verglichen mit schizophrenen Patienten, die eine kurze Anamnese aufweisen. Des Weiteren tragen Antipsychotika in unseren Messungen weder zu einer Verschlechterung noch Verbesserung der bestehenden Veränderungen bei.

Über die Mechanismen, welche der autonomen Dysfunktion zu Grunde liegen kann nur spekuliert werden. Für die akute Phase der Erkrankung wird eine Störung von kortiko-subkortikalen Kreisläufen, welche das Autonome Nervensystem beeinflussen, postuliert. Die kardiovaskuläre Aktivität wird unter physiologischen Bedingungen mit unterschiedlicher Intensität von beiden Hemisphären moduliert. Verschiedene Autoren vermuten eine Beeinträchtigung dieser Prozesse auf Grund hirnmorphologischer und funktioneller Veränderungen in der Schizophrenie. Die Funktion des ANS ist eng gekoppelt an die kognitive Verarbeitung. Möglicherweise stellen dabei psychotische Symptome eine Art mentalen Stressor dar, der die HRV vermindert. Der Einfluss der Erkrankungsdauer auf die HRV lässt sich gegebenenfalls mit einer Progression bereits vorbestehender anatomischer Veränderungen und den damit verbundenen funktionellen Defiziten erklären.

Die Studie zeigt, dass unmedizierte akut schizophrene Patienten eine signifikant verminderte vagale Aktivität aufweisen, welche sich unter Medikation nicht verändert. Die Ursache dieses Befundes ist nicht geklärt. In Anbetracht der im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten Mortalität schizophrener Patienten, die sich neben anderen Risikofaktoren auch auf eine Fehlregulation kardialer Funktionen zurückführen lässt, wird jedoch die Bedeutung weiterer Forschung offenkundig.

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Menschen, die an Schizophrenie erkranken, weisen ein 2-3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko verglichen mit der gesunden Bevölkerung auf (Jablensky 1995). Zum einen wird dies mit einem Suizidrisiko von 10% bezogen auf die Lebenszeit in Verbindung gebracht (Inskip et al. 1998). Zum anderen werden auch eine Reihe natürlicher Todesursachen in Betracht gezogen. So besteht ein erhöhtes Risiko, vorzeitig an Diabetes mellitus, Epilepsie, zerebrovaskulären und kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben (Brown et al. 2000). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 10 Jahren eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, liegt bei schizophrenen Patienten zwischen 7% und 10.5%, bei Gesunden hingegen lediglich zwischen 4.1% und 6.4% (McCreadie 2003). Ursächlich hierfür sind vor allem schlechte Ernährungsgewohnheiten, Adipositas und Substanzmissbrauch (Haupt und Newcomer 2001, Procyshyn et al. 2004). Die Beobachtung jedoch, dass sehr junge schizophrene Patienten einem plötzlichen Herztod erliegen, es zudem *post mortem* keinerlei Hinweise auf ein arteriosklerotisches Geschehen gibt, wirft die Frage nach weiteren Ursachen auf (Ruschena et al. 1998). Diskutiert werden in diesem Zusammenhang Veränderungen regulativer Prozesse des Autonomen Nervensystems (ANS).

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten mit Hilfe von elektrophysiologischen Methoden wie der Messung der Elektrodermalen Hautaktivität (Zahn et al. 1981) oder der Pupillometrie (Lidsky et al. 1971), Veränderungen im ANS schizophrener Patienten nachweisen. Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung autonomer Dysfunktionen stellt die Messung der Herzratenvariabilität (HRV) dar. Sie misst das Ausmaß der durchschnittlichen Herzfrequenzfluktuation und reflektiert damit das Wechselspiel zwischen parasympathischem und sympathischem Einfluss auf den kardialen Schrittmacher (Weinberg und Pfeifer 1984). Nur wenige Studien haben die HRV bei schizophrenen Patienten untersucht (Nielsen et al. 1988, Rechlin 1995a, Toichi et al. 1999). Die Ergebnisse der Studien variieren und lassen die Frage nach der definitiven physiologischen Bedeutung der HRV für die Schizophrenie offen. Zudem gibt es kaum

Studien, die explizit die HRV bei unmedizierten akut psychotischen Patienten gemessen haben.

Ziel unserer Studie war deshalb die Untersuchung von Veränderungen der HRV in der akuten Phase der Schizophrenie. Es erschien uns hierbei von besonderem Interesse, inwieweit die Psychopathologie der Erkrankung maßgebend an Veränderungen im ANS schizophrener Patienten beteiligt ist. Außerdem sollte der Einfluss von Antipsychotika auf das ANS überprüft werden. Diese Studie möchte einen Beitrag zur Erforschung von Ursachen autonomer Veränderungen und den möglicherweise damit verbundenen folgeschweren gesundheitlichen Risiken von schizophrenen Patienten leisten.

1.2 Die schizophrene Erkrankung

1.2.1 Terminologie, Epidemiologie und Ätiopathogenese

Im Jahre 1893 fasste E.Kraepelin einige Psychosen zu einer nosologischen Einheit zusammen, der sogenannten *Dementia praecox*. Diese stellte er den manisch depressiven Psychosen gegenüber. 1911 nahm E.Bleuler eine Neufassung vor und prägte die bis heute allgemein gültige Bezeichnung *Schizophrenie* (Frank 1997).

Die Schizophrenie ist eine in ihren Kernsymptomen sehr einheitliche, in ihren Randphänomenen aber vielgestaltige, in Verlauf und Prognose unregelmäßige psychische Erkrankung (Häfner 2000). Nach einem Gesundheitsbericht der WHO rangiert die Schizophrenie mit ca. 45 Millionen weltweit Erkrankten an 4. Stelle. Vermutlich zeigt sich bei wenigstens 1% der Bevölkerung einmal im Leben ein schizophrener Schub (Frank 1997). Dabei scheint es transkulturell keinen Unterschied zu geben. Weibliches und männliches Geschlecht sind gleichhäufig betroffen. Frauen sind jedoch in allen Stadien der Krankheitsentwicklung signifikant um 3-4 Jahre älter. Die kumulative Inzidenz erreicht für beide Geschlechter bis zum Alter von 60 Jahren den gleichen Endwert (Häfner 2000).

Nach dem heutigen Wissensstand ist es unwahrscheinlich, dass die Erkrankung auf einer einzigen Ursache beruht. Vielmehr geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus (Weinberger 1987).

Die familiäre Häufung als Ausdruck einer *genetischen Komponente* ist zweifelsfrei belegt, auch wenn z.T. an den Zwillings- und Adoptionsstudien methodische Kritik geübt wird (Olbrich et al. 2004). Die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung der Erkrankung steigt mit dem Grad der Verwandtschaft und erreicht mit einer Konkordanzrate von 70% bei eineiigen Zwillingen ihr Maximum. Der Erbgang ist unklar, aber vermutlich polygen. Trotz vielfältiger Kopplungs- und Assoziationsstudien ließen sich bislang Suszeptibilitätsgene für die Schizophrenie nicht sicher identifizieren (Olbrich et al. 2004).

Die Schizophrenie wird auch als *neuronale Entwicklungsstörung* verstanden, möglicherweise verursacht durch eine frühe Fehlentwicklung des Gehirns (Weinberger 1987, Murray et al. 1988, Crow et al. 1989). Hinweise hierfür liefern vor allem neue bildgebende Verfahren, die Untersuchungen *in vivo* möglich machen. Beschrieben sind u.a. Ventrikelvergrößerungen (van Horn und McManus 1992). Ebenso finden sich Hirnvolumenreduktionen besonders im mediotemporalen Kortex, sowie im präfrontalen und parietalen Kortex, in den Basalganglien und im Thalamus (Bogerts et al. 1990). PET und fMRT Studien zeigen eine neuronale Minderaktivität des Frontalhirns, wofür häufig der Begriff „Hypofrontalität“ verwendet wird (Olbrich et al. 2004). Das entsprechende histologische Bild einer Gliose, wie sie bei neurodegenerativen Zuständen im Erwachsenenalter auftritt, lies sich jedoch *post mortem* nicht nachweisen (Knable und Weinberger 1995). Dies wird als Indiz für eine pränatale Schädigung gewertet. Hierfür spricht außerdem eine gestörte Zytoarchitektur des Gehirns, deren Ursache möglicherweise eine Unterbrechung der neuronalen Migration im 2.Trimenon ist (Jakob und Beckmann 1986). In diesem Zusammenhang werden Virusinfektionen und Mangelernährung *in utero* diskutiert (O'Connell et al. 1997). Zusammenfassend wird deutlich, dass ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besonders bei der Störung einer unabgeschlossenen Hirnentwicklung besteht (Häfner 2000).

Veränderungen werden auch auf *biochemischer Ebene* diskutiert. Angesichts der Vielfalt der unter dem Begriff Schizophrenie subsumierten psychopathologischen Symptome ist hier jedoch kaum ein einheitliches Muster neurochemischer Störungen zu erwarten (Olbrich et al. 2004). Besondere Bedeutung kommt dem Dopamin zu. Dies beruht unter anderem auf der Tatsache, dass alle in der Therapie der Schizophrenie wirksamen Antipsychotika zu einer Blockade von Dopaminrezeptoren, insbesondere

vom Typ D₂, führen (Olbrich et al. 2004). Die Hypothese jedoch, der Krankheit läge eine Überaktivität der dopaminergen Erregungsübertragung zu Grunde (Carlsson 1978), wurde relativiert. Man geht vielmehr von lokalen Ungleichgewichten zwischen verminderter Aktivität des dopaminergen Systems im Frontalhirn und einer darauf antwortenden Überaktivierung der mesolimbischen Rinde des Schläfenlappens und des Hippocampus aus (Häfner 2000). Seit Beginn der 80er Jahre wird neben der Dopamin- auch die Glutamathypothese diskutiert. Dafür sprechen pharmakologische Tests mit Phencyclidin, welches bei gesunden Probanden sowohl Positiv- als auch Negativsymptomatik provozieren kann. Angriffspunkt ist dabei der NMDA-Rezeptor (Olbrich et al. 2004). Auch das Serotonin wird in der Pathogenese der Schizophrenie als bedeutender Transmitter untersucht, da atypische Antipsychotika wie Clozapin und Risperidon unter anderem auf serotonerge 5-HT₂-Rezeptoren wirken und Einfluss auf die Negativsymptomatik haben (Olbrich et al. 2004). Wahrscheinlich stellt jedoch jeder monomechanistische Forschungsansatz eine zu grobe Vereinfachung dar. Es wird derzeit angenommen, dass psychische Störungen aus Dysbalancen verschiedener Transmittersysteme entstehen (Olbrich et al. 2004).

Neben genetischen Risikofaktoren, frühen Hirnschädigungen und pathobiochemischen Störungen dienen auch *psychodynamische und entwicklungspsychologische Modelle*, wie z.B. das Vulnerabilitäts-Stressmodell, der Erklärung. Auslöser einer psychotischen Episode können u.a. Reaktionen auf belastende Lebensereignisse (*live events*) oder eine kritische, feindselige, aber auch überfürsorgliche Familienatmosphäre (*high expressed emotions*) sein, zu deren Verarbeitung und Integration das Individuum nicht in der Lage ist (Häfner 2000).

Abschließend bleibt zu betonen, dass keiner der genannten Faktoren alleiniger Auslöser der Erkrankung ist. Vielmehr führt das Zusammenwirken dieser Faktoren und die individuelle Vulnerabilität des Betroffenen früher oder später zu Veränderungen wichtiger mentaler Funktionen und dem Auftreten von Krankheitssymptomen (Häfner 2000).

1.2.2 Psychopathologie und Symptomklassifikation

Die Symptome der Schizophrenie können praktisch alle psychischen Funktionen verändern. Im Folgenden wird kurz auf einige für die Schizophrenie bedeutsame

psychopathologische Symptome eingegangen: Im Wesentlichen unterscheidet man inhaltliche Denkstörungen (z.B. Wahn), Wahrnehmungsstörungen (z.B. Halluzinationen), formale Denkstörungen (Störungen der Sprache und Kommunikation), außerdem Ich-Störungen (z.B. Gedankenausbreitung, Gedankenentzug), Störungen der Affektivität (z.B. Parathymie) und des Antriebes.

Neben psychischen Veränderungen zeigen sich bei genauer Untersuchung auch *somatische Symptome*. Zu den häufigsten Auffälligkeiten zählen die *Neurological Soft Signs* (Olbrich et al. 2004). Hierzu gehören Störungen der Stereognosie, der Diadochokinese, des Gleichgewichts und der Rechts-Links-Diskrimination. Weiterhin konnten funktionelle MRT Studien eine verminderte Aktivität im sensomotorischen Kortex nachweisen, was möglicherweise die motorische Variabilität der Erkrankung erklärt (Schroder et al. 1999). Es treten außerdem abnorme intermittierende Sakkaden als Hinweis für ein gestörtes Zusammenspiel von Frontalhirn, Basalganglien und Vierhügelplatte auf. Zudem finden sich Störungen vegetativer Funktionen. Typisch sind hierbei Tachy- bzw. Bradykardien, umschriebene Vasodilatationen und -konstriktionen, Hyper- bzw. Hyposalivation, Obstipation und Diarrhö, Polyurie und Oligurie sowie Veränderungen von Libido und Potenz, außerdem Störungen der Schlaf-Wach-Regulation (Olbrich et al. 2004).

Um die zahlreichen und vielgestaltigen Symptome in ihrer Bedeutung für die Schizophrenie zu wichten, gibt es verschiedene Klassifikationen. Bleuler führte 1911 die Unterscheidung in Grund- und akzessorische Symptome ein. Er beschrieb Assoziationslockerung, Affektstörung, Autismus und Ambivalenz als Grundsymptome der Schizophrenie, denen er die akzessorischen Symptome wie etwa Sinnestäuschung, Wahnphänomene und katatone Symptome gegenüber stellte. Bleuler trennt so die für die Schizophrenie charakteristischen Symptome von Symptomen, die gehäuft auch bei anderen psychischen Erkrankungen vorkommen. Breite Akzeptanz findet Schneiders Konzept spezifischer Symptome 1. Ranges und weniger schizophreniespezifischer Symptome 2. Ranges, die in der nachfolgenden Tabelle 1.1 dargestellt sind (Olbrich et al. 2004).

Tabelle 1.1

Symptome 1. und 2. Ranges nach K. Schneider, Tabelle in Anlehnung an Olbrich et al (2004)

Symptome 1. Ranges	Symptome 2. Ranges
Dialogische Stimmen	Sonstige akustische Halluzinationen
Kommentierende, imperative Stimmen	Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten
Gedankenlautwerden	Wahneinfälle
Leibliche Beeinflussungserlebnisse	Ratlosigkeit
Gedankeneingebung	Depressive und frohe Verstimmung
Gedankenentzug	Erlebte Gefühlsverarmung
Gedankenausbreitung	
Wahnwahrnehmung	
Willensbeeinflussung	

Eine weitere Möglichkeit ist die Unterscheidung in Positiv- und Negativsymptomatik. Unter Positivsymptomen versteht man Symptome, die dem gesunden Erleben etwas Neues hinzufügen. Ihnen werden die Negativsymptome gegenübergestellt, die im Vergleich mit gesunden Personen als Defizite von Verhalten und Erleben begriffen werden. Zur Quantifizierung dieser Symptome entwickelten u.a. Andreasen et al. (1995) die *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) sowie die *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS), welche im Kapitel 3 und im Anhang näher erläutert werden.

Die verschiedenen Symptomklassifikationen finden in den gegenwärtigen internationalen Diagnosekriterien ICD-10 der WHO und DSM-IV Berücksichtigung.

1.2.3 Diagnose

Die ICD-10 führt 8 Gruppen von Symptomen auf, denen für die Diagnose Schizophrenie eine besondere Bedeutung zukommt. Sie sind in Tabelle 1.2 aufgeführt. Erforderlich hierbei ist das Vorhandensein von mindestens 1 Symptom der Gruppen 1-4 bzw. 2 der Gruppen 5-8. Die Symptomatik muss kontinuierlich über einen Monat bestanden haben. Differentialdiagnostisch sollten alle somatischen und substanzinduzierten Störungen mit schizophreniformer Symptomatik ausgeschlossen werden.

Tabelle 1.2

Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 (F20), Tabelle in Anlehnung an Olbrich et al (2004)

1. Gedankenlautwerden; Gedankeneingebung; Gedankenentzug
2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten; Wahnwahrnehmung
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer Wahn
5. Tägliche anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität während mind. einem Monat; flüchtige Wahngedanken; überwertige Ideen
6. Neologismen; Gedankenabreißen; Zerfahrenheit; Danebenreden
7. Katatone Symptome
8. Negativsymptomatik

Im Wesentlichen werden in der ICD-10 4 Untergruppen der Schizophrenie unterschieden: eine paranoide (F20.0), hebephrene (F20.1), katatone (F20.2) Form sowie die Schizophrenia simplex (F20.6). Am weitaus häufigsten wird mit 60-80% die paranoide Form diagnostiziert. Im Vordergrund stehen Wahnideen (z.B. Verfolgungswahn), oft begleitet von akustischen Halluzinationen. Die hebephrene Form ist gekennzeichnet durch einen schleichenden Beginn im Jugendalter mit relativ schlechter Prognose. Typische Symptome sind inadäquater läppischer Affekt und formale Denkstörungen. Ebenfalls schleichend und mit schlechter Prognose verläuft die Schizophrenia simplex. Das Bild ist geprägt von sozialem Rückzug, Affektverflachung, Antriebs- und Motivationsminderung. Sehr selten wird heute die katatone Form

diagnostiziert. Auffallend sind hier psychomotorische Veränderungen wie Stupor, Mutismus, Haltungsanomalien und Erregung, deren maximale Steigerung lebensbedrohlich ist. Da die beschriebenen Formen nicht immer klar voneinander zu trennen sind, bzw. sich teilweise nur unvollständig zurückbilden, teilt die ICD-10 weiter in eine undifferenzierte Form (F20.3) und in einen Residualtypus (F20.5) der Schizophrenie ein.

1.2.4 Therapie

Die somatische Behandlung der Schizophrenie erfolgt pharmakotherapeutisch vorwiegend mit Antipsychotika (AP). Es gibt keine andere medikamentöse oder auch psychotherapeutische Behandlungsform mit auch nur annähernd ähnlicher Wirksamkeit wie die der AP, so dass die Behandlung mit diesen Substanzen grundsätzlich für jeden Patienten mit einer akuten schizophrenen Episode indiziert ist (Olbrich et al. 2004). Eine Einteilung der Vielzahl entwickelter Substanzen ist nach verschiedenen Gesichtspunkten möglich: Neben der chemischen Struktur werden AP auf Grund ihrer neuroleptischen Potenz und ihrer Atypizität unterschieden (Benkert und Hippus 1998). Vereinfachend lässt sich sagen, dass hochpotente AP gute antipsychotische und gering sedierende Eigenschaften im Gegensatz zu den niedrigpotenten AP aufweisen, bei denen es sich umgekehrt verhält. Hochpotente AP gehen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) hervorzurufen. Dagegen zeigen niedrigpotente Antipsychotika häufiger vegetative Nebenwirkungen. Unter atypischen AP werden Medikamente verstanden, die unabhängig von ihrer Potenz kaum EPMS verursachen, zudem verglichen mit anderen AP überlegene Wirkung bei Therapieresistenz oder Negativsymptomatik zeigen (Benkert und Hippus 1998). Die nachfolgende Tabelle 1.3 zeigt Beispiele für AP, eingeteilt nach neuroleptischer Potenz und Atypizität.

Tabelle 1.3

Beispiele üblicher Antipsychotika eingeteilt nach neuroleptischer Potenz und Atypizität modifiziert nach Benkert und Hippus (1998)

	Niedrigpotente AP	Mittelpotente AP	Hochpotente AP
	Freiname/Handelsname [®]	Freiname/Handelsname [®]	Freiname/Handelsname [®]
Typische AP	Chlorpromazin/Propaphenin [®] Levomepromazin/Neurocil [®] Perazin/Taxilan [®]	Clopentthixol/Ciatyl [®] Zuclopenthixol//CitadylZ [®]	Haloperidol/Haldol [®] Fluphenazin/Lyogen [®] Benperidol/Glianimon [®]
Atypische AP	Clozapin/Leponex [®] , Quetiapin/Seroquel [®] , Sulpirid/Dogmantil [®] , Olanzapin/Zyprexa [®] , Amisulprid/Solian [®] , Ziprasidon/Zeldox [®] , Risperidon/Risperdal [®]		

Allen bisherigen antipsychotisch wirksamen AP ist die Blockade D₂-artiger Dopaminrezeptoren gemein. Einige AP interagieren zusätzlich mit 5-HT_{2(A, B, C)}-, α_1 -, α_2 -, mACh- (M1-5) und H₁- Rezeptoren (Benkert und Hippus 1998). In der nachfolgenden Tabelle 1.4 sind klinische Konsequenzen, d.h. erwünschte und unerwünschte Wirkung bei Bindung psychoaktiver Substanzen an bestimmte Rezeptoren, dargestellt.

Tabelle 1.4

Klinische Konsequenzen der Bindung psychoaktiver Substanzen an bestimmte Rezeptoren, modifiziert nach Benkert und Hippus (1998)

Beeinflusster Rezeptortyp	Induzierte erwünschte und unerwünschte Wirkung unter Rezeptorblockade
H ₁ - Rezeptorblockade	Potenzierung zentraldämpfender Wirkungen; Sedierung, Gewichtszunahme
mACh - Rezeptorblockade (M1-M5)	Akkommodationsstörungen; Mundtrockenheit; Sinustachykardie; Obstipation; Harnverhalt; Merkfähigkeitsstörungen; Delir
D ₂ - Rezeptorblockade	Antipsychotischer Effekt; EPMS; Prolaktin-Anstieg
5 HT _{2A} - Rezeptorblockade	Leichte Sedierung; Zunahme der Tiefschlafphasen; Wirkung auf Negativsymptomatik (?)
5 HT _{2C} - Rezeptorblockade	Appetit- und Gewichtszunahme; Abnahme des antidopaminergen Prolaktinanstiegs unter AP
α_1 - Rezeptorblockade	Orthostatische Hypotension; Schwindel; ReflEXTachykardie

Bei medikamentös schwer beherrschbaren Zuständen von hochgradiger Unruhe und Verwirrtheit besteht die Möglichkeit der Elektrokrampftherapie. Bedeutsam ist jedoch auch die psychosoziale Behandlung, um kognitive Funktionsdefizite zu mindern, soziale und berufliche Behinderung zu reduzieren sowie Stress besser zu bewältigen. Ausführliche Psychoedukation sollte außerdem ein Grundbaustein der Behandlung schizophrener Patienten sein, da sie die Rückfallrate über eine Verbesserung der Compliance senkt (Olbrich et al. 2004).

1.2.5 Verlauf und Prognose

Die meisten Schizophrenien beginnen zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr. Dem Ausbruch der Erkrankung geht eine im Mittel 5-jährige Prodromalphase voraus, die durch unspezifische und negative Symptome gekennzeichnet ist (Häfner 2000). Der Verlauf der Erkrankung ist durch einen Wechsel von psychotischen Exazerbationen und symptomärmeren Intervallen charakterisiert. Während einer psychotischen Episode steigen Positivsymptomatik und Negativsymptomatik. Die Negativsymptomatik wird jedoch von der lebhaften Positivsymptomatik in den Hintergrund gedrängt. Nach Abklingen der akuten Psychose bleiben in rund 3/5 der Fälle Negativsymptome bestehen, Positivsymptome spielen dann eine untergeordnete Rolle (Häfner 2000). Nach dem Abklingen der Ersterkrankung ist der weitere Verlauf der Schizophrenie sehr unterschiedlich. Nach Shepherd et al. (1989) heilt bei etwa 22 % die Erkrankung nach einer Episode folgenlos aus. 35 % der Betroffenen durchleben mehrere Episoden ohne Einschränkungen im Intervall zwischen 2 Exazerbationen, des weiteren 8 % mehrere Episoden mit gleichbleibender Einschränkung. Etwa 38 % der Patienten weisen mehrere Episoden mit zunehmenden Einschränkungen auf.

1.3 Das Autonome Nervensystem

Das Autonome Nervensystem (ANS) ist *zentral* und *peripher* repräsentiert und innerviert mit seinen peripheren efferenten Anteilen mit wenigen Ausnahmen alle Gewebe. Es ermöglicht dem Körper in der Umwelt zu interagieren. Das ANS passt Prozesse im Körperinneren bei Belastung des Organismus an, regelt lebenswichtige Funktionen des Kreislaufs, der Verdauung, der Ausscheidung, des Stoffwechsels, der

Sekretion, der Körpertemperatur und der Fortpflanzung. Es unterliegt nicht der direkten willkürlichen Kontrolle (Jänig 2001).

1.3.1 Anatomische Grundlagen

Das *periphere* Autonome Nervensystem wird unterteilt in Sympathikus und Parasympathikus.

Der Sympathikus entspringt dem Brust- und Lendenwirbelmark. Dünn myelinisierte Axone der sympathischen Neurone verlassen das Rückenmark über die Vorderwurzeln, ziehen zu den außerhalb des ZNS liegenden vegetativen Ganglien. Die paravertebral gelegenen Ganglien sind segmental angeordnet und durch Nervenstränge miteinander verbunden. Die sich ergebende Struktur wird als Grenzstrang bezeichnet. Präganglionäre Fasern werden dort auf postganglionäre, unmyelinisierte Neurone umgeschaltet. Axone der postganglionären Neurone innervieren schließlich die Erfolgsorgane des Sympathikus.

Der Parasympathikus entspringt im Hirnstamm und Sakralmark. Sowohl myelinisierte als auch unmyelinisierte Axone ziehen von dort zu parasympathischen Ganglien. Die vegetativen Ganglien, in denen prä- und postganglionäre parasympathische Neurone miteinander verschaltet werden, liegen in der Nähe der Erfolgsorgane.

Die sympathische als auch parasympathische synaptische Übertragung im peripheren ANS von präganglionären Axonen auf postganglionäre Neurone wird durch nikotinerge Rezeptoren vermittelt. Transmitter ist das Azetylcholin (ACh). Die Mehrzahl der sympathischen postganglionären Neurone übertragen ihre Aktivität auf die Erfolgsorgane durch die Freisetzung von Noradrenalin und erregen α - bzw. β -Adrenozeptoren. Die gesamte parasympathische Übertragung und ein kleiner Teil der sympathischen Übertragung an den Erfolgsorganen geschieht durch ACh und wird über muskarinerge Rezeptoren vermittelt.

Die zentrale Regulation aller autonomen Prozesse befindet sich im Hypothalamus. Er integriert spinale Reflexe und vegetative Regulationen, die vom Hirnstamm ausgehen. Der Hypothalamus ist mit allen über- und untergeordneten Bereichen des ZNS afferent und efferent verschaltet. Übergeordnete Zentren sind das limbische und thalamokortikale System, untergeordnet sind Hirnstamm und Rückenmark.

Entgegen der vereinfachten Annahme, dass Sympathikus und Parasympathikus am Effektororgan antagonistisch wirken, haben Untersuchungen gezeigt, dass die meisten Organe unter physiologischen Bedingungen vornehmlich nur auf ein autonomes System reagieren. Ausnahmen bilden z.B. das Herz, die Harnblase und die Iris (Jänig 2001).

1.3.2 Die kardiale autonome Funktion und ihre Bedeutung

Im Folgenden soll auf die autonome Regulierung des kardialen Schrittmachers näher eingegangen werden.

„Kreislaufzentrum“ ist die Medulla oblongata. Sie integriert sowohl kardiovaskuläre Impulse subkortikaler Strukturen wie dem Hypothalamus und der Amygdala als auch des zerebralen Kortex. Rostroventrolateral enthält die Medulla oblongata präganglionäre sympathische Neurone. Diese werden peripher zu einem großen Anteil im Ganglion stellatum verschaltet. Postganglionäre Fasern ziehen von dort aus weiter zum Herzen. Präganglionäre parasympathische Impulse hingegen werden in den Neuronen des Nucl. ambiguus und des Nucl. dorsales nervi vagi der Medulla oblongata generiert. Die Rr. cardiaci superiores und cardiaci thoracici des N. vagus strahlen in die herznahe Gefäßwand und das Herz ein und werden dort in intramuralen Ganglien auf postganglionäre Fasern umgeschaltet. Postganglionäre sympathische und parasympathische Fasern innervieren die Schrittmacherzellen des Sinuatrialen (SA) Knotens, das atriale Myokard und den Atrioventrikulären (AV) Knoten. Das ventrikuläre Myokard wird vorrangig von sympathischen Fasern erregt (Wittling 1995).

Die Herzfrequenz variiert von Schlag zu Schlag. Dieses Wechselspiel wird als Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet. *Peripher* wird die HRV hauptsächlich über den parasympathischen cholinergen N. vagus reguliert (Wittling 1995, Porges 2003). Aus den synaptischen Endigungen wird ACh freigesetzt, was die spontane Aktivität der Schrittmacherzellen im Sinus venosus des Herzens hemmt (Jänig 2001). Ergebnis ist die Senkung der Herzfrequenz. S. Porges (2003) bezeichnet den vagalen Einfluss auf den kardialen Schrittmacher als „Vagusbremse“: Ein hoher Vagotonus führt zur Abnahme der intrinsischen Herzfrequenz, während geringe oder fehlende vagale Impulse die Herzfrequenz ansteigen lassen. Die vagalen Bahnen reagieren so schnell auf afferente Reize, dass es ihnen möglich ist, von einem Herzschlag zum nächsten eine Verzögerung herbeizuführen (Baumert et al. 1995, Moser et al. 1998). Die frequenzsteigernde

Wirkung sympathischer Efferenzen auf das Herz setzt erst nach einer gewissen Latenz ein und hält über mehr als einen Herzschlag an. Erklärt wird dies mit der wesentlich langsameren Inaktivierung des sympathischen Transmitters Norepinephrin am β_1 -Rezeptor, verglichen mit dem schnellen Abbau des parasympathischen Transmitters ACh an muskarinergen Rezeptoren des Sinuatrialen Knotens (Masters und Stevenson 2003). So ergibt sich eine zyklische Zu- und Abnahme des sympathischen Einflusses mit einer charakteristischen Periodik von etwa 10 Sekunden (Baumert et al. 1995, Moser et al. 1998).

Studien weisen außerdem eine Lateralisierung sympathischer und parasympathischer Innervation des Herzens nach. Chronotrope Herzaktivität (Modulation der Herzfrequenz) wird hauptsächlich über parasympathische und sympathische Fasern der rechten Seite moduliert. Hingegen bestimmen linksseitig gelegene sympathische als auch parasympathische Strukturen die inotrope (Modulation der Kontraktionskraft) und dromotrope (Modulation der Erregungsüberleitung) Herzaktivität (Wittling 1995). Die Asymmetrie autonomer Innervation auf peripherer Ebene findet sich ebenso auf subkortikaler und kortikaler Ebene (Wittling 1995): Die unilaterale elektrische Stimulierung der ventrolateralen Medulla oblongata konnte zeigen, dass die linke Hirnhälfte vorrangigen Einfluss auf die Herzkontraktilität, die rechte Hirnhälfte dagegen Einfluss auf die Herzfrequenz hat (Shapoval et al. 1991). Klinische Beobachtungen bei Patienten mit einem kortikalen Hirninfarkt, insbesondere der rechten Insula, zeigen eine Verminderung der HRV, was auf eine Asymmetrie autonomer Innervation im Kortex schließen lässt (Tokgozoglul et al. 1999).

Ergänzend ist zu erwähnen, dass kardiovaskuläre Prozesse nicht nur sympathischer und parasympathischer Innervation unterliegen, sondern von zahlreichen anderen Faktoren wie z.B. hormonellen (Wittling 1995, Vieweg 2002), emotionellen (Wittling 1995) und kognitiven (Pagani et al. 1991, Wood et al. 2002, Critchley et al. 2003) Einflüssen abhängig sind. Dies lässt die Komplexität verbunden mit einer hohen Vulnerabilität des vegetativen Nervensystems erkennen. Ein hohes Maß an HRV wird bei Individuen mit normaler Herzfunktion beobachtet (Malik 1996). Dies zeigt die physiologische Bedeutung im Sinne einer Anpassung des Herzens an einen unterschiedlichen Grad der Belastung. Signifikant erniedrigte HRV findet man hingegen bei Menschen mit einem verminderten parasympathischen Tonus (Malik 1996). Dieses Funktionsdefizit kann mit

ernsten gesundheitlichen Konsequenzen verbunden sein. So führen beispielsweise Kannankeril und Goldberger (2002) folgenschwere ventrikuläre Arrhythmien auf einen erniedrigten Parasympathikotonus zurück.

1.3.3 Experimentelle Messung von Veränderungen des ANS in der Schizophrenie

Die schizophrene Erkrankung geht mit Veränderungen im Autonomen Nervensystem einher (Malaspina et al. 1997). Dies belegen Befunde verschiedener Experimente, die der Erfassung autonomer Parameter dienen.

Elektrodermale Aktivität (EDA):

Unter der EDA wird eine Veränderung des elektrischen Hautpotentials verstanden. Sie ist Ausdruck einer Aktivierung des Sympathikus unter Beteiligung der sympathisch innervierten Schweißdrüsen (Zahn et al. 1989). Unmedizierte Schizophrene, die akut erkrankt sind, zeigen eine niedrigere Grundaktivität, jedoch häufiger spontane Fluktuationen der EDA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Zahn et al. 1981). Möglicherweise spiegeln die spontanen Fluktuationen das subjektive Erleben der akuten Psychose wider (Zahn et al. 1989). Auch nach der externen Stimulierung des Sympathikus durch plötzliche akustische Reize findet sich eine veränderte EDA im Vergleich zu Gesunden. Schizophrene zeigen eine schwächere Antwort und eine langsamere Adaptation auf den Reiz, worin Zahn et al. (1981) eine relative Unabhängigkeit autonomer Veränderungen von externen Stimuli sehen.

Pupillometrische Messungen:

Ebenso lassen sich Abweichungen der Pupillenreaktion bei schizophrenen Patienten nachweisen. Der Einfluss des ANS auf die Pupille wird deutlich durch parasympathische Fasern, welche die Konstriktion modifizieren und sympathische Fasern, die an der Dilatation beteiligt sind (Jänig 2001). Veränderungen bei Schizophrenen, die auf eine Störung dieses Zusammenspiels sympathischer und parasympathischer Innervation hinweisen, wurden bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts postuliert (Zahn et al. 1989). Weitere Studien beschreiben kleinere Ausgangsdurchmesser der Pupille im Dunkeln und verzögerte Kontraktion bei einem Lichtreiz unmedizierter Schizophrener im Vergleich mit Gesunden (Lidsky et al. 1971). Die verminderte Lichtreaktion ist möglicherweise zurückzuführen auf erhöhte

supranukleäre Inhibition des Parasympathikus auf dem Level der Okkulomotoriuskerne (Zahn et al. 1989), erklärbar durch die erhöhte innere Erregung der Patienten (Lidsky et al. 1971).

Erfassung der Herzfrequenz:

Eine weitere Möglichkeit, autonome Veränderungen bei schizophrenen Patienten zu messen und zu quantifizieren, stellt die Erfassung der Herzfrequenz dar. Schon Malmö et al. beobachteten 1951 eine konstant erhöhte Herzfrequenz bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden. Zahn et al. bestätigten die Ergebnisse bei Beginn der Schizophrenie im Kindesalter, bei unmedizierten chronisch Schizophrenen, ebenso wie bei akut Erkrankten (Zahn 1975, Zahn et al. 1981, Zahn et al. 1997). Zwei andere Studien kamen zum gleichen Ergebnis (Volz et al. 1994, Rechlin 1995a). Hingegen ergaben Messungen von Dykman et al. (1968) bei unmedizierten Schizophrenen eine niedrigere Herzfrequenz im Vergleich zu Kontrollen. Nielsen et al. (1988) konnten keinen Unterschied zwischen Gesunden und Kranken, unabhängig vom medikamentösen Einfluss, finden.

Messung der Herzratenvariabilität (HRV):

Die alleinige Messung der mittleren Herzfrequenz liefert nur eine sehr begrenzte Information über den Zustand des ANS. Deshalb stellt die Untersuchung der HRV eine sensitive Methode zur Erfassung autonomer Alterationen dar (Low und Pfeifer 1997). Wir haben dieses Verfahren für unsere Studie genutzt, Methode und Bedeutung der einzelnen Parameter werden im Kapitel 3 ausführlich dargestellt. Rechlin veröffentlichte 1995 erstmals Daten zur HRV in der Schizophrenie. Erneut unterschieden sich schizophrene Patienten von Gesunden durch eine erhöhte Herzfrequenz. Alle anderen Ergebnisse zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen altersentsprechende HRV-Parameter. Rechlin sieht darin ein Überwiegen sympathischer Aktivität, die möglicherweise mit der psychotischen Angst und dem Wahn assoziiert ist (Rechlin 1995b). Demgegenüber stehen Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Toichi (Toichi et al. 1999). Sie haben die kardiale autonome Funktion bei 53 chronisch schizophrenen Patienten untersucht und beobachteten, dass die Erkrankung zu einer deutlichen Suppression parasympathischer Parameter bei konstanter sympathischer Komponente führt. Toichi et al. ziehen deshalb entgegen

Rechlin den Schluss, dass die Veränderungen des Autonomen Nervensystems in der Schizophrenie auf einer Verminderung des Parasympathikus beruhen (Toichi et al. 1999). Überdies korreliert die Verminderung der HRV negativ mit zunehmender Schwere der Symptomatik (Toichi et al. 1999). Okada et al. (2003) replizierten dieses Ergebnis. Auch sie konnten beobachten, dass es zum einen zu einer Verminderung kardialer vagaler Funktionen bei schizophrenen Patienten kommt und postulieren zum anderen, dass psychotische Symptome eine dominante Rolle bei der Modifikation kardialer autonomer Funktionen spielen. Ebenso fanden Valkonen-Korhonen et al. (2003) eine Verminderung charakteristischer HRV-Parameter, wobei sich das Kollektiv sowohl aus schizophrenen als auch aus depressiven Patienten zusammensetzte und sich deshalb mit allen anderen Ergebnissen nur begrenzt vergleichen lässt.

Gut untersucht ist der Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die HRV-Parameter bei Schizophrenen. Nach 4-wöchiger Behandlung mit Clozapin bei Patienten mit paranoider Schizophrenie konnte Rechlin (1995a) eine signifikante Verminderung aller HRV-Parameter feststellen. Damit erfüllten 90 % der schizophrenen Patienten die Kriterien einer funktionellen kardiovaskulären autonomen Neuropathie (Rechlin 1995a). Eine spätere Studie der Arbeitsgruppe um Rechlin zeigt eine signifikante Korrelation zwischen der HRV-Minderung und der Zunahme des Clozapinplasmaspiegels. Rechlin et al. (1998) führen dies auf die antagonistische Potenz des Medikamentes an den muskarinergen anticholinergen Rezeptoren zurück, über die der N.vagus die HRV maßgeblich moduliert (Rechlin et al. 1998). Andere Autoren bestätigen die Ergebnisse (Zahn und Pickar 1993, Agelink et al. 1998, Agelink et al. 2001a, Cohen et al. 2001, Eschweiler et al. 2002). Agelink verglich verschiedene atypische Antipsychotika hinsichtlich ihres Einflusses auf die HRV bei schizophrenen Patienten. Während Sertindol und Olanzapin über direkte oder indirekte Mechanismen autonome Parameter verändern können, zeigt sich bei Amisulprid, welches mit D₂- und D₃-Rezeptoren interagiert, kein Effekt (Agelink et al. 2001a).

2 Ziele der Arbeit

Wie bereits einleitend beschrieben, ist die Schizophrenie mit einer Reihe von Störungen autonomer Funktionen verbunden. Beobachtet werden Tachy- bzw. Bradykardie, umschriebene Vasodilatationen und -konstriktionen (Olbrich et al. 2004), was auf eine Fehlregulation autonomer kardiovaskulärer Prozesse hinweist. Die Ursachen hierfür sind noch unklar. Jedoch stellen Störungen kardialer Funktionen bei schizophrenen Patienten ein gesundheitliches Risiko dar, welches mit einer erhöhten Mortalität verglichen zur gesunden Bevölkerung in Verbindung gebracht wird (Davidson 2002).

Eine sensitive Methode zur Erfassung autonomer kardiovaskulärer Dysfunktion stellt die Messung der Herzratenvariabilität (HRV) dar. Sie misst das Ausmaß der durchschnittlichen Herzfrequenzfluktuation, reflektiert damit das Wechselspiel zwischen dem parasympathischen und sympathischen Einfluss auf den kardialen Schrittmacher (Weinberg und Pfeifer 1984).

Wir haben diese Methode genutzt, um bei schizophrenen Patienten autonome Prozesse am Herzen zu erfassen. Ziel unserer Studie war zu untersuchen, inwieweit die akute Psychose parasympathisch bzw. sympathisch regulierte kardiale Abläufe beeinflusst. Hierfür haben wir bei 30 unmedizierten Patienten zu Beginn einer akuten Psychose die HRV gemessen und geprüft, ob mögliche Veränderungen autonomer Parameter in Beziehung zur akuten Phase der Erkrankung stehen. Von besonderem Interesse war, ob Schwere, Dauer sowie Art der Symptome und möglicherweise das Geschlecht maßgebend für Veränderungen im Autonomen Nervensystem bei schizophrenen Patienten sind. Außerdem sollte der Einfluss von Antipsychotika auf das Autonome Nervensystem schizophrener Patienten überprüft werden. Deshalb haben wir die Patienten im 2. Teil der Studie nach Beginn einer Antipsychotikatherapie erneut gemessen und die Ergebnisse beider Teiluntersuchungen miteinander verglichen. Der Verlauf der Schizophrenie ist durch einen Wechsel von akuten psychotischen Phasen mit symptomärmeren Intervallen gekennzeichnet. Um die HRV der Patienten in einem vergleichbaren Stadium der Erkrankung zu messen, fanden beide Teiluntersuchungen innerhalb von 3 Tagen statt.

3 Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

3.1.1 Schizophrene Patienten

An der Untersuchung beteiligten sich insgesamt 30 Patienten im Alter von 20 - 66 Jahren (34.2 ± 2.3). Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Das Patientenkollektiv setzte sich dabei aus 19 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 38.3 ± 2.9 Jahren und 11 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 27.1 ± 1.9 Jahren zusammen.

Es wurden ausschließlich Patienten mit einer Erkrankung des schizophrenen Formenkreises F20.0 nach ICD-10 (Kapitel 1.2.3) in die Studie aufgenommen. Bei 7 Patienten handelte es sich um eine erstmalige Manifestation der Schizophrenie, alle übrigen Patienten wiesen zum Zeitpunkt der akuten Psychose eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 11.2 ± 9.4 Jahren auf. Um den Schweregrad der schizophrenen Symptomatik jedes Patienten zu beurteilen, nutzten wir die von Andreasen et al. (1995) entwickelte *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) sowie die *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) .

3.1.2 Gesunde Vergleichsgruppe

Für die Studie konnten wir insgesamt 30 gesunde Teilnehmer im Alter von 22 - 66 Jahren (35.5 ± 2.0) gewinnen. Dabei setzte sich das Kollektiv aus 19 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 40.2 ± 2.4 Jahren und 11 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 26.9 ± 1.6 Jahren zusammen.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Studienteilnehmer mit nachweislichen Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, des peripheren Nervensystems, endokrinologischen Störungen, außerdem Alkohol- und Drogenabusus wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nicht zugelassen waren außerdem Patienten und Gesunde mit einer regelmäßigen Einnahme von

interagierenden Medikamenten. Bedingung für schizophrene Patienten war überdies eine vorausgegangene, mindestens 8 Wochen andauernde Antipsychotikapause zum Untersuchungszeitpunkt U1. Eventuelle Rückstände der verschiedenen Substanzen wurden mit Hilfe einer toxikologischen Untersuchung des Blutes überprüft. Zudem galt eine psychische Erkrankung unter gesunden Teilnehmern als Ausschlußkriterium. Patienten und gesunde Teilnehmer wurden aufgefordert, Nikotin und Koffein, schwere körperliche Belastung, sowie voluminöse Mahlzeiten bis zu zwei Stunden vor Testbeginn zu vermeiden .

Zu Beginn der Untersuchung wurden sowohl Patienten als auch gesunde Teilnehmer mündlich und schriftlich über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Ethikkommission der FSU Jena erhob zu unserem Vorhaben aus ethischer Sicht keine Bedenken.

Tabelle 3.1

Übersicht zu demografischen und klinischen Daten aller Studienteilnehmer

	Schizophrene Patienten	Gesunde Teilnehmer
Studienteilnehmer (männlich/weiblich)	30 (11 / 19)	30 (11 / 19)
Demographische Daten		
Durchschnittsalter (Jahre)	34.2 ± 2.3 (20 – 66)	35.5 ± 2.0 (22 – 66)
Schulabschluss:		
Hauptschule	n = 9	n = 1
Realschule/Gymnasium	n = 21	n = 29
Höchste Berufsausbildung:		
Lehre	n = 19	n = 15
Fach-/Hochschulabschluss	n = 11	n = 15
Familienstand:		
alleinstehend	n = 20	n = 10
Partnerschaft	n = 10	n = 20
Klinische Daten		
Raucher/Nichtraucher	18 / 12	10 / 20
Erkrankungsdauer im Durchschnitt (Jahre)	8.6 ± 1.7	-
SANS/SAPS U1	46 ± 4.2 / 30 ± 4	-
SANS/SAPS U2	37 ± 4.3 / 26 ± 3.6	-
Medikation U2		
Atypische Antipsychotika:		
Risperidon 1-2 mg	n = 10	-
Olanzapin 5-10 mg	n = 9	-
Quetiapin 100-200 mg	n = 4	-
Ziprasidon 8mg	n = 2	-
Clozapin 25-50 mg	n = 2	-
Typische Antipsychotika:		
Haloperidol 1-2 mg	n = 3	-

3.2 Beschreibung der Geräte und Hilfsmittel sowie des Versuchsablaufs

3.2.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung am Kipptisch

Zur Analyse kardiovaskulärer Parameter stand folgende Geräteeinheit zur Verfügung:

Ein 1-Kanal Elektrokardiograph „Cardiotest® EK51“ der Firma PPG Hellige GmbH Freiburg diente der Signalerkennung und Verstärkung. Außerdem erforderlich war das spezielle Softwareprogramm NEURODIAG zusammen mit dem Betriebssystem Microsoftversion 3.1 zur Berechnung und Dokumentation der EKG-Parameter. Die Messergebnisse beruhen vorwiegend auf den von Weinberg und Pfeifer (1984), Berger et al. (1986) sowie Genovely und Pfeifer (1988) vorgeschlagenen Untersuchungsmodalitäten und Berechnungsalgorithmen. Sie werden auf Grund der aus dem EKG-Signal ermittelten Zeitabstände zwischen zwei R-Zacken in einer EKG-Ableitung berechnet. Die Digitalisierung erfolgt mit einer Auflösung von 12 Bit und einer Datenrate von 1024 Messwerten pro Sekunde, was eine hohe Messgenauigkeit garantiert. Zudem wurde bei der EKG-Ableitung nach Goldberger bei der Platzierung der Elektroden darauf geachtet, die signalstörende Muskelaktivität möglichst gering zu halten. Eine gute Signalerkennung war nur gegeben, wenn die R-Zacken mit genügend großer Amplitude dargestellt werden konnten. Schließlich diente ein in der Horizontale verstellbarer Kipptisch zur Lagerung der zu untersuchenden Person.

3.2.2 Das strukturierte Interview zur Erfassung von SANS und SAPS

Zur Einschätzung von Art und Schwere der Symptomatik der schizophrenen Patienten nutzten wir das von Andreasen et al. (1995) entwickelte Konzept der *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) sowie die *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS). Die SANS setzt sich aus 25 Items zusammen, welche eine Einschätzung von Affektverflachung, Alogie, Abulie, Ahedonie und Aufmerksamkeit auf einer Bewertungsskala von 0-5 ermöglichen. Die SAPS umfasst 34 Items, wobei die Ausprägung von Halluzination, Wahn, bizarrem Verhalten und positiver formaler Denkstörung auf der Skala von 0-5 geprüft wird. Um eine Konstanz in der Bewertung zu gewährleisten, wurde das strukturierte Interview (vollständige Darstellung siehe Anhang) in unserer Studie immer vom gleichen Untersucher durchgeführt.

3.2.3 Zeitlicher Ablauf der Studie

Die Patienten wurden zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Die 1. Untersuchung (U1) erfolgte zu Beginn einer akuten psychotischen Episode im unmedizierten Zustand der Patienten. Die 2. Untersuchung (U2) fand 2-3 Tage nach Beginn der medikamentösen Therapie statt. Die Untersuchungstermine für die gesunden Kontrollpersonen wurden denen der Patienten angepasst.

Die Studie fand in einem ruhigen Raum bei einer konstanten Raumtemperatur von 21°C statt. Dabei gliederte sich die Analyse kardiovaskulärer Parameter in unserer Untersuchung in 3 Einzeluntersuchungen: 5-min Ruhe-EKG, tiefe In- und Expiration, sowie ein 1-min Lagewechsel. Der Aufzeichnung der Parameter ging eine 10-min Adaptationszeit voraus, die der ausreichenden Entspannung der Studienteilnehmer diente. Des Weiteren wurden sowohl Patienten als auch Kontrollen dazu angehalten, während der Untersuchung nicht zu sprechen und sich nicht zu bewegen. Kurze Pausen zwischen den Tests dienten der Wiederherstellung eines *steady states* der Herzfrequenz. Funktionelle Vorgänge des Autonomen Nervensystems unterliegen einem zirkadianen Rhythmus. Es zeigt sich eine verstärkte Sympathikusaktivität am Morgen, dagegen ein Überwiegen des Parasympathikotonus am Abend und in der Nacht (Furlan et al.1989). Um diesen Einfluss konstant zu halten, fanden die Untersuchungen nachmittags zwischen 15.00 Uhr und 18.00 Uhr statt.

Anschließend erfolgte die ausführliche Exploration mittels strukturiertem Interview zur Einschätzung der aktuellen Positiv- und Negativsymptomatik (SANS und SAPS) bei den Patienten.

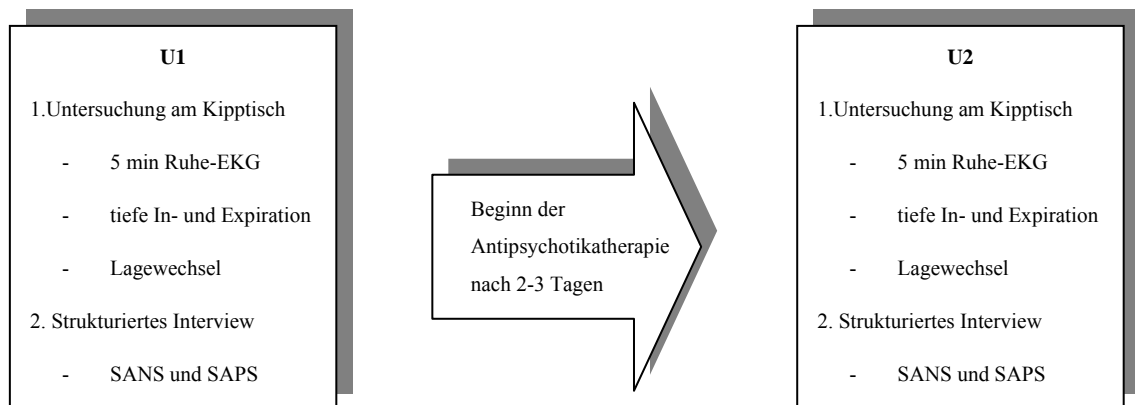


Abbildung 3.1:
Zeitlicher Ablauf der Studie

3.3 Die Bedeutung der Testmethoden

3.3.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung mit dem Kipptisch

Das Autonome Nervensystem reguliert als Kontrollorgan für die Kreislauffunktion den Einfluss verschiedener physiologischer Größen auf Herz und Kreislauf und passt deren Funktion an den Bedarf an. Eine Möglichkeit, Aussagen über Veränderungen des Autonomen Nervensystems, z.B. der sympatho-vagalen Balance, zu treffen, stellt die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) dar. Zur Interpretation der HRV werden sowohl lineare als auch nichtlineare Ansätze genutzt (Hoyer et al. 2002, Schumacher 2004). Unsere Studie basiert auf einer linearen Berechnung. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die *Time Domain Analysis* (Analyse im Zeitbereich) und die *Frequency Domain Analysis*, die Analyse im Frequenzbereich (Baumert et al. 1995, Yeragani et al. 1995, Malik 1996).

Die *Time Domain Analysis* erfasst Veränderungen der Sinusfrequenz, bzw. die RR-Intervalldauer zwischen zwei erfolgreichen QRS-Komplexen, in Abhängigkeit der Zeit.

Als Basis für weitere Berechnungen dient ein Tachogramm, in dem alle Messdaten aufgetragen sind.

Wir haben folgende Parameter der *Time Domain Analysis* erfasst und in unsere Auswertung einbezogen:

- die Herzfrequenz (HR = *Heartrate*) in Ruhe bzw. in vertiefter In- und Expiration (HRdr)
- den *Root Mean Squared of Successive Difference* in Ruhe (RMSSD) bzw. in vertiefter In- und Expiration (RMSSDdr)
- den *Mean Circular Resultant* (MCR) in vertiefter In- und Expiration
- den RRmin bei Lagewechsel
- den RRmax bei Lagewechsel

Ein aussagekräftiger Parameter der *Time Domain Analysis* ist der RMSSD unter Ruhebedingungen. Er ist ein Maß für die unterschiedlichen aufeinanderfolgenden RR-Intervalle und repräsentiert parasympathische Aktivität, hauptsächlich vermittelt durch den N.vagus (Rechlin 1995a). Der MCR unter vertiefter In- und Expiration ist ebenso ein parasympathischer Marker (Rechlin 1995b). Er wird mittels Vektoranalyse berechnet. Hierfür werden auf einer kreisförmigen Zeitachse, welche dem Rhythmus eines Atemzyklus angepasst ist, die RR-Intervalle als Ereignispunkte aufgetragen. Eine zufällige Verteilung der Punkte auf dem Kreis signalisiert eine niedrige HRV, während eine lokale Anhäufung von Punkten für eine normale HRV spricht. RRmin und RRmax werden nach einer orthostatischen Belastung des Patienten berechnet. Von besonderer Bedeutung ist das kürzeste RR-Intervall um den 15. Herzschlag und das längste RR-Intervall um den 30. Herzschlag. Der überwiegende Teil dieses Reflexes wird parasympathisch, ein kleiner Teil sympathisch kontrolliert (Rechlin 1995b).

Die Methode zur *Frequency Domain Analysis* wurde entwickelt, um Oszillationen der HRV genauer zu charakterisieren (Baumert et al. 1995, Malik 1996). Die Schwingungen setzen sich aus langsamen und schnellen, einander überlagernden Komponenten zusammen. Ein Verfahren zur Trennung und Quantifizierung der Vielzahl von Schwingungen stellt die Spektralanalyse mittels *Fast-Fourier-Transformation* (FFT) dar.

Im Wesentlichen werden dabei 3 Frequenzbänder unterschieden :

- eine *High Frequency* (HF) 0,15- 0,40 Hz
- eine *Low Frequency* (LF) 0,04-0,15 Hz
- eine *Very Low Frequency* (VLF) 0,003-0,04 Hz

Um das HRV-Spektrum grafisch darzustellen, werden die einzelnen Spektralkomponenten als Leistungsdichte bzw. *power* gegen die Frequenz aufgetragen. Wir haben uns in unserer Studie auf die Auswertung der HF, LF, VLF beschränkt. Die HF deckt sich mit Veränderungen der Atemfrequenz. Die dabei entstehende respiratorische Sinusarrhythmie unterliegt parasympathischer Modulation (Ziegler et al. 1992, Rechlin 1995a, Malik 1996, Agelink et al. 2001b). Die LF wird bezüglich ihres vegetativen Ursprungs kontrovers diskutiert. Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass die LF dem Einfluss des Sympathikus unterliegt (Bernasconi et al. 1998, Guzzetti et al. 2002), während in anderen Arbeiten der LF sowohl eine sympathische als auch parasympathische Komponente zugeschrieben wird (Ziegler et al. 1992, Goldstein et al. 1994, Agelink et al. 2001b, Sroka 2001). Die Bedeutung der VLF ist weitestgehend ungeklärt. Als Auslöser werden verschiedene physiologischen Einflussgrößen, wie z.B. zirkulierende Neurohormone und thermoregulatorische Prozesse, angenommen (Baumert et al. 1995, Brenner et al. 1997).

Die HRV-Parameter, welche sich aus der *Time Domain Analysis*, wie auch aus der *Frequency Domain Analysis* bestimmen lassen, unterliegen bei autonomer Provokation zwangsläufig Veränderungen. Zur besseren Vergleichbarkeit von Studien über die HRV wurden deshalb standardisierte Untersuchungsbedingungen geschaffen (Rechlin 1995b, Malik 1996). Ihre Durchführung soll nachfolgend beschrieben werden.

Wie in der Abbildung 3.2 ersichtlich, setzte sich der Test aus 3 Einzeluntersuchungen zusammen:

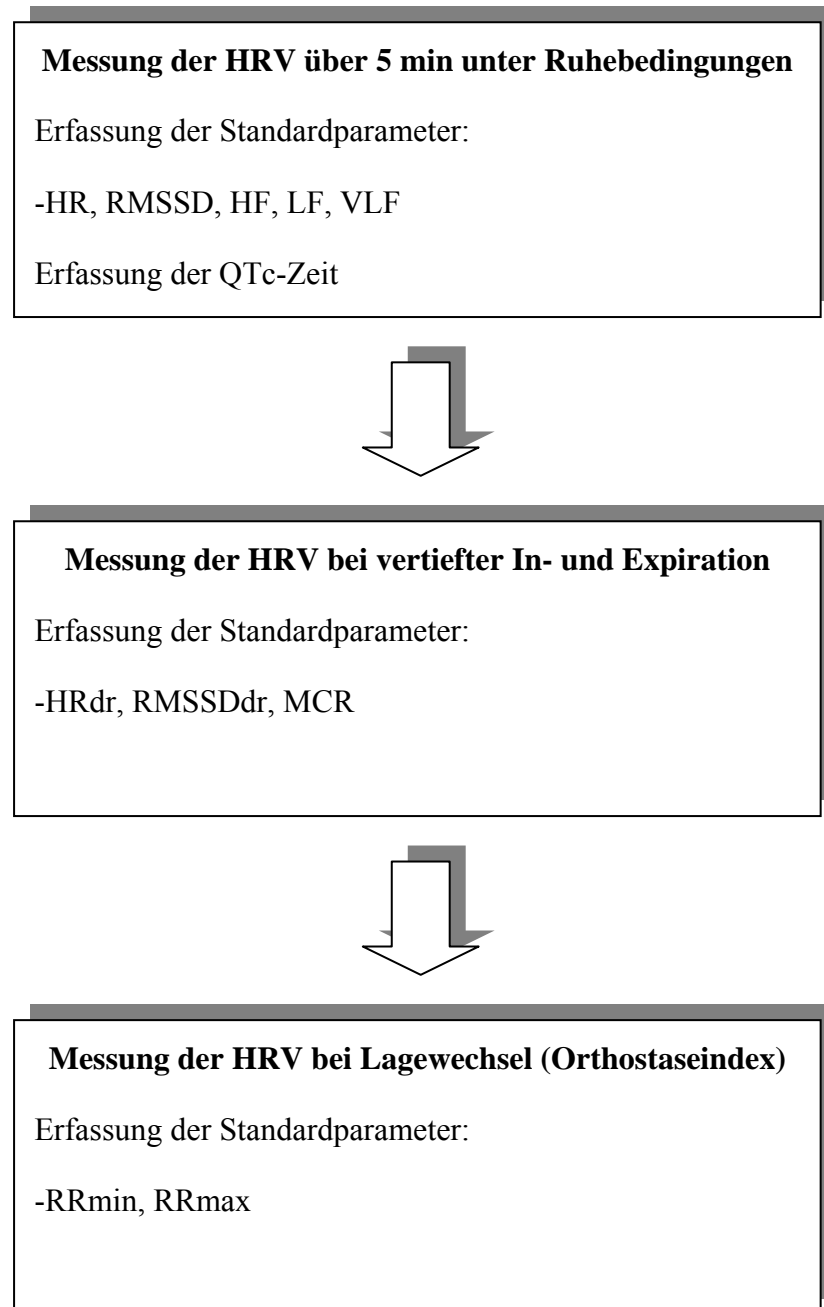


Abbildung 3.2

Ablauf der standardisierten HRV-Messung

1. Messung der HRV über 5 Minuten unter Ruhebedingungen

a) Erfassung der Standardparameter

Voraussetzung für die Erfassung des Ruhe-EKG war eine vorausgegangene Ruhephase der zu untersuchenden Person von 10 Minuten. Danach erfolgte die Aufzeichnung des Ruhe-EKG am liegenden, normal atmenden Probanden über 5 Minuten. Aus den artefaktfrei gemessenen RR-Intervallen ließen sich folgende Standardparameter ableiten:

- die Herzfrequenz in Ruhe ($HR = \text{Heartrate}$)
- der *Root Mean Squared of Successive Difference* in Ruhe (RMSSD)
- die Spektralparameter *High Frequency* (HF), *Low Frequency* (LF), *Very Low Frequency* (VLF)

b) Messung der QTc-Zeit.

Die Messung der QTc-Zeit ist nicht als Bestandteil der Standard-Test-Batterie anzusehen. Bei der Durchführung der Ruhemessung wurden 10 ausgewählte QRS-Komplexe in einem Zwischenpuffer abgelegt. Aus diesen Komplexen wurde durch Mittelung ein repräsentativer Zyklus gebildet und manuell vermessen. Grundlage der weiteren Berechnung war eine modifizierte Formel nach Bazett (Karjalainen et al. 1994).

2. Messung der HRV bei vertiefter In- und Expiration

Bei dieser Untersuchung war der Proband angehalten mit einer Atemfrequenz von 6 Atemzügen pro Minute zu atmen. Die Inspirationszeit betrug 6 Sekunden, die Expirationszeit 4 Sekunden. Zur besseren Orientierung wurde jener Rhythmus in Form von einer auf- und absteigenden Säule dem Probanden auf einem Bildschirm präsentiert. Aus 100 artefaktfreien RR-Intervallen wurden bei dieser Untersuchung folgende Parameter berechnet:

- die Herzfrequenz ($HR_{dr} = \text{Heartrate}$) in vertiefter In- und Expiration
- der *Root Mean Squared of Successive Difference* in vertiefter In- und Expiration (RMSSD_{dr})
- der *Mean Circular Resultant* (MCR)

Die vertiefte Respiration provoziert autonome Regulationsmechanismen. Dies wird deutlich durch eine maximale HRV in diesem Test (Ziegler et al. 1992, Rechlin 1995b). Die Untersuchung stellt eine sensitive, spezifische Methode, indirekt den vagalen Einfluss auf das Herz zu bestimmen, dar (Low 1997).

3. Orthostaseindex (Lagewechsel)

Um eine orthostatische Belastung des Patienten zu provozieren, wurde in diesem Untersuchungsabschnitt der Kipptisch mit dem Probanden zügig in eine ca. 60° schräge Stellung aufgerichtet. Die Ableitung der EKG-Parameter begann mit Aufrichtung der Liege. Von besonderer Bedeutung ist das kürzeste RR-Intervall um den 15. Herzschlag und das längste RR-Intervall um den 30. Herzschlag. Daraus ließen sich berechnen:

- der RRmin
- der RRmax

Der überwiegende Teil dieses Reflexes wird parasympathisch, ein kleiner Teil sympathisch kontrolliert (Rechlin 1995b).

Zur besseren Übersicht sind alle in den 3 Tests errechneten Parameter und ihre Bedeutung in Tab 3.2 dargestellt:

Tabelle 3.2

Übersicht aller berechneten HRV-Parameter und ihrer Bedeutung

EKG Parameter (Abkürzung)	Berechnung/Bedeutung	Maßeinheit
Herzfrequenz in Ruhe (HR) bzw. Herzfrequenz bei vertiefter Respiration (HRdr)	mittlere Herzfrequenz aus artefaktfrei gemessenen QRS-Komplexen	Schläge/min
<i>Root Mean Squared of Successive Difference</i> in Ruhe (RMSSD) bzw. <i>Root Mean Squared of Successive Difference</i> bei vertiefter Respiration (RMSSDdr)	Wurzel der mittleren quadrierten aufeinander folgenden Differenzen zwischen 2 benachbarten RR- Intervallen, repräsentiert parasympathische Aktivität	ms
<i>High Frequency (HF) power</i>	Frequenzband von 0.15-0.4 Hz, unterliegt parasympathischer Modulation	ms ²
<i>Low Frequency (LF) power</i>	Frequenzband von 0.04-0.15 Hz, kontrovers diskutiert	ms ²
<i>Very Low Frequency (VLF) power</i>	Frequenzband von 0.003-0.04 Hz, repräsentiert wahrscheinlich thermoregulatorische und neurohumorale Einflüsse	ms ²
<i>Mean Circular Resultant (MCR)</i>	mittels Vektoranalyse berechneter Parameter, der das Ausmaß der HRV widerspiegelt, parasympathischer Marker	ohne Einheit
RR-Intervall-Minimum (RRmin)	kürzestes RR-Intervall bei Lagewechsel um den 15. Herzschlag	ms
RR-Intervall-Maximum (RRmax)	längstes RR-Intervall bei Lagewechsel um den 30. Herzschlag	ms
QTc-Zeit	manuell abgelesene und mittels modifizierter Bazett- Formel berechnete QT-Dauer eines Herzzyklus	ms

3.3.2 Das strukturierte Interview zur Erfassung von SANS und SAPS

Die Bedeutung der beiden Ratingskalen für unsere Studie liegt in der Beobachtung, dass die bereits einleitend beschriebenen Veränderungen des vegetativen Nervensystems in der Schizophrenie im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik stehen (Toichi et al. 1999, Okada et al. 2003). Dabei stellen SANS und SAPS ein geeignetes, valides Mittel zur Exploration von Positiv- bzw. Negativsymptomatik dar.

3.4 Statistische Berechnungen

Die Studie über die HRV gliederte sich in 2 Teiluntersuchungen. Zum Untersuchungszeitpunkt U1 wurden Befunde von unmedizierten akut erkrankten schizophrenen Patienten erhoben und mit den Ergebnissen eines gesunden Kollektivs verglichen. Die Messung der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U2 erfolgte hingegen nach Beginn einer Antipsychotikatherapie, erneut im Vergleich zu dem gesunden Kollektiv.

Folgende statistische Berechnungen dienten der Auswertung unserer Daten.

Zunächst führten wir die Multivarianzanalyse MANOVA durch. Dabei wurden alle zum Untersuchungszeitpunkt U1 erhobenen HRV-Parameter (HR, RMSSD, HF, LF, VLF, HRdr, RMSSDdr, MCR, RRmin, RRmax, QTc) verglichen. Zur Differenzierung der Teilnehmer definierten wir hierbei den Faktor *Gruppe* (schizophrene Patienten vs. Gesunde). Die Teilnehmer der Gruppen waren in Bezug auf Alter und Geschlecht einander angepasst, so dass deshalb keine Kovariaten benutzt wurden. Im Anschluss verglichen wir jeden einzelnen Parameter in einer univariaten ANOVA.

Im 2. Teil der Studie wurde der Effekt der Antipsychotika auf die HRV-Parameter untersucht. Dazu führten wir eine Messwiederholungs-MANOVA durch. Neben dem Faktor *Gruppe* bezogen wir den Faktor *Zeit* (Vergleich der Ergebnisse beider Untersuchungszeitpunkte U1 und U2) ein. Im Fall einer Signifikanz folgten ANOVAs für die einzelnen Parameter.

Um zu überprüfen, inwiefern das Geschlecht Einfluss auf Veränderungen des Autonomen Nervensystems hat, bestimmten wir in einer weiteren Messwiederholungs-MANOVA neben den bereits genannten Faktoren zusätzlich den Faktor *Geschlecht*.

Wiederum berechneten wir im Fall einer Signifikanz ANOVAs für die einzelnen Parameter.

Die bivariate Korrelation und schrittweise Regression fanden Anwendung bezüglich des Einflusses der *Erkrankungsdauer* auf die erwähnten HRV-Parameter. Außerdem wurde die Auswirkung der klinischen *Symptomatik* (SANS und SAPS) auf die HRV mit dieser Methode überprüft.

4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur HRV bei akut erkrankten schizophrenen Patienten im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kollektiv dargestellt. Die Studie gliederte sich in 2 Teile. Im Mittelpunkt des 1. Teils stand die Untersuchung kardiovaskulärer autonomer Parameter und ihre Veränderung in der akuten Psychose bei unmedizierten Patienten. Dabei sollte gezeigt werden, inwieweit die Dauer der Erkrankung, die Schwere der Symptomatik und das Geschlecht Einfluss auf die HRV nehmen. Im 2. Teil der Studie wurde der Effekt von Antipsychotika auf die HRV nach Beginn einer pharmakotherapeutischen Therapie bei Patienten untersucht.

4.1 Ergebnisse zum Zeitpunkt U1

Die Multivarianzanalyse MANOVA ergab signifikante Unterschiede für den Faktor *Gruppe* zwischen den unmedizierten akut erkrankten Patienten und dem Kontrollkollektiv [Wilks' Lambda = 0.55; $F(11, 48) = 3.575$; $p = 0.001$] zum Untersuchungszeitpunkt U1. Die deutliche Signifikanz in der multivariaten MANOVA erlaubt die Berechnung von nachfolgenden univariaten ANOVAs. Wir führten deshalb im Anschluss an die MANOVA für jeden einzelnen Parameter (HR, RMSSD, HF, LF, VLF, HRdr, RMSSDdr, MCR, RRmin, RRmax und QTc) eine ANOVA durch.

4.1.1 Kardiovaskuläre Parameter in Ruhe

Es zeigte sich bei unmedizierten akut erkrankten schizophrenen Patienten eine signifikant erhöhte Herzfrequenz in Ruhe [$F(1,58) = 20.848$; $p = 0.0001$]. Durchschnittlich liegt die HR der Schizophrenen in Ruhe bei 76.94 ± 1.9 Schlägen / Minute, die HR bei Gesunden hingegen nur bei 66.63 ± 1.17 Schlägen / Minute. Dies wird in der nachfolgenden Abbildung 4.1 verdeutlicht.

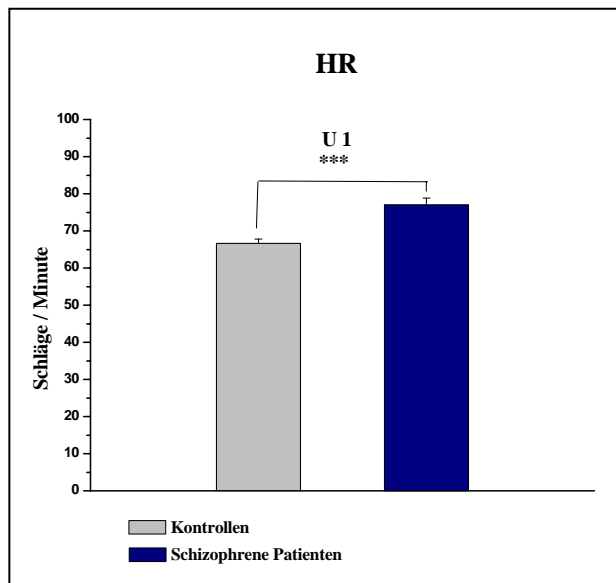


Abbildung 4.1

Vergleich der Herzfrequenz in Ruhe (HR) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (***) $p < 0.001$

Der RMSSD in Ruhe als Ausdruck parasympathischer Aktivität war bei den Patienten signifikant vermindert [$F(1,58) = 9.813$; $p = 0.003$]. Wie Abbildung 4.2 zeigt, lag der RMSSD der Patienten mit 30.47 ± 2.8 ms deutlich unter dem RMSSD der Gesunden mit 48.18 ± 4.9 ms.

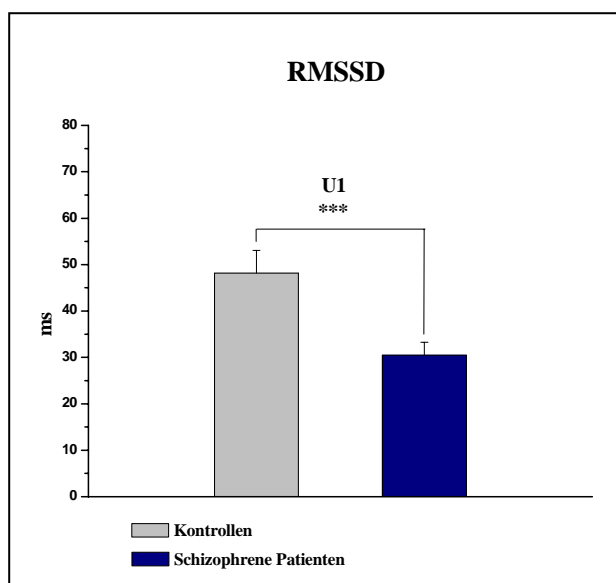


Abbildung 4.2

Vergleich des Root Mean Squared of Successive Difference in Ruhe (RMSSD) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (***) $p < 0.001$

Ebenso war der Anteil der HF im HRV-Spektrum als ein Parameter des kardialen Vagotonus in Ruhe bei den Patienten signifikant vermindert [$F(1,58) = 7.298$; $p = 0.009$]. Die nachfolgende Abbildung 4.3 verdeutlicht die HF-power der Gesunden von $1323 \pm 219.72 \text{ ms}^2$ gegenüber einer HF-power der Patienten von lediglich $657.1 \pm 112.24 \text{ ms}^2$.

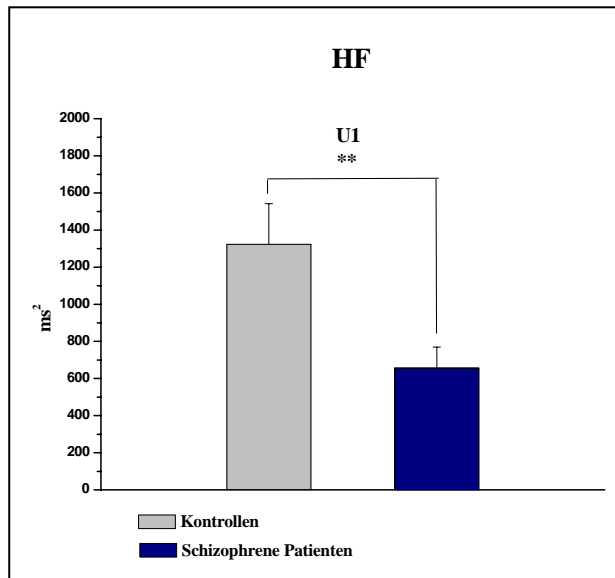


Abbildung 4.3

Vergleich der High Frequency in Ruhe (HF) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (** $p < 0.01$)

Dagegen ließ sich kein signifikanter Unterschied im Anteil, der in ihrer Bedeutung umstrittenen LF finden. Auch die VLF-Komponente als Ausdruck thermoregulatorischer und neurohumoraler Einflüsse war unverändert (Tabelle 4.1).

Unmedizierte akut erkrankte Schizophrene unterschieden sich gegenüber dem gesunden Kollektiv nicht bezüglich der QTc-Zeit eines Herzzyklus (Abbildung 4.10).

4.1.2 Kardiovaskuläre Parameter bei vertiefter In- und Expiration

Bei vertiefter Respiration blieb die Herzfrequenz schizophrener Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht [$F(1,58) = 5.711$; $p = 0.020$]. Sie lag mit 75.95 ± 3.16 Schlägen / Minute über der Frequenz der Gesunden mit 67.7 ± 1.38 Schlägen / Minute (Abbildung 4.4).

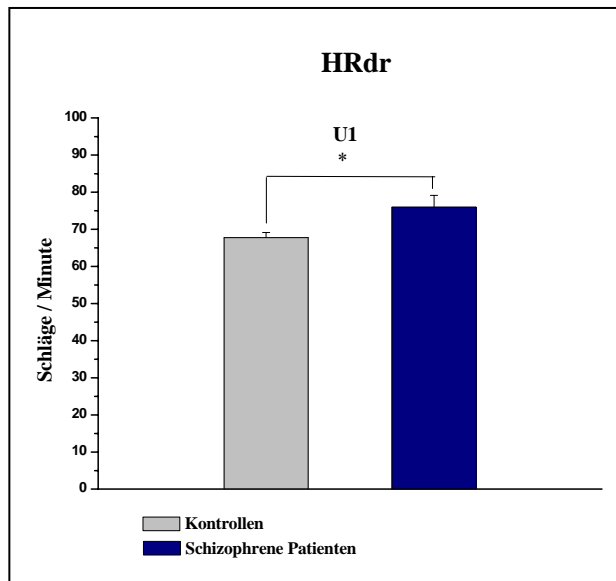


Abbildung 4.4

Vergleich der Herzfrequenz bei vertiefter Respiration (HRdr) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (* $p < 0.05$)

Auch unter physiologischen Provokationsbedingungen blieb der RMSSDdr signifikant vermindert [$F(1,58) = 6.507$; $p = 0.013$] bei einem Wert von 44.25 ± 4.4 ms für die Kranken bzw. 61.82 ± 1.38 ms für die Gesunden. Dies wird deutlich in der Abbildung 4.5.

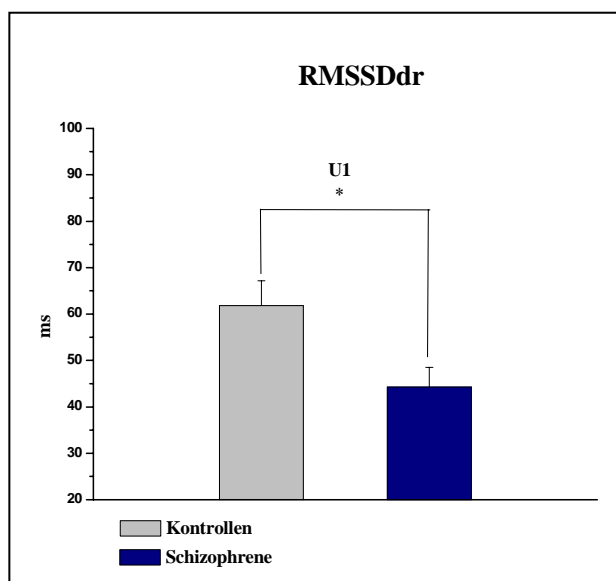


Abbildung 4.5

Vergleich des Root Mean Squared of Successive Difference bei vertiefter Respiration (RMSSDdr) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (* $p < 0.05$)

Wie die Abbildung 4.6 veranschaulicht, lag der parasympathische Marker MCR bei den Patienten mit 0.045 ± 0.0051 signifikant unter dem MCR der Gesunden mit 0.061 ± 0.0055 [$F(1,58) = 4.406$; $p = 0.040$].

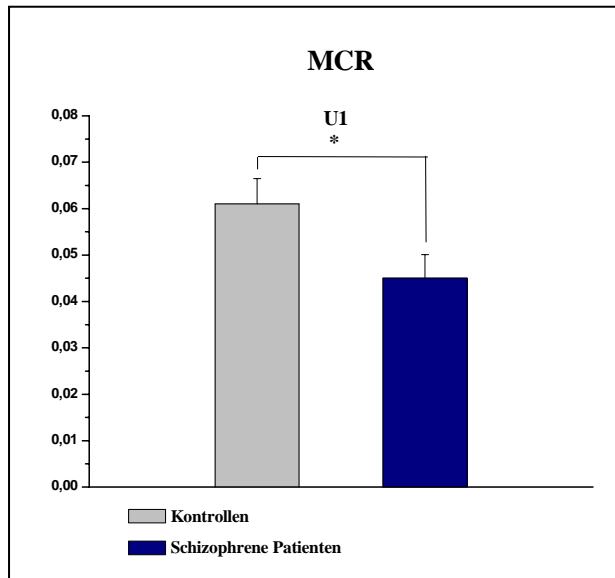


Abbildung 4.6

Vergleich des Mean Circular Resultant (MCR) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (* $p < 0.05$)

4.1.3 Orthostaseindex (Lagewechsel)

Der Lagewechsel ist ein vorwiegend parasympathisch kontrollierter Reflex. Während dieses Manövers unterschied sich zum einen der längste (RRmax) RR-Intervall signifikant zwischen Patienten und Kontrollen [$F(1,58) = 21.137$; $p = 0.0001$]. In der Abbildung 4.7 wird die deutliche Verminderung von 751.6 ± 25.16 ms bei Schizophrenen gegenüber Gesunden (900.56 ± 20.4 ms) sichtbar.

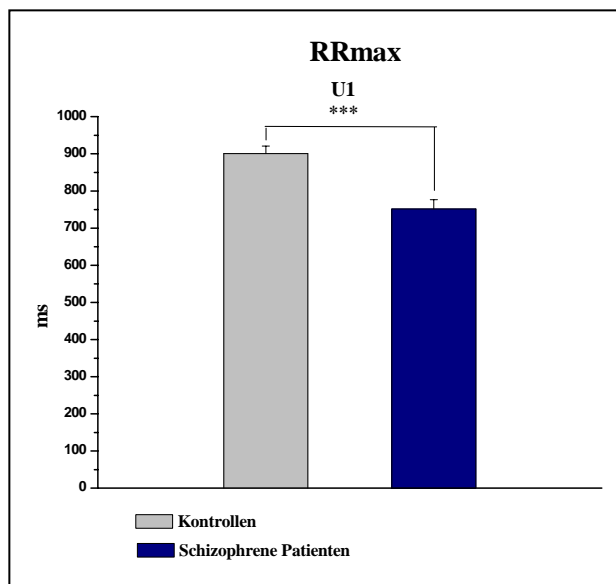


Abbildung 4.7

Vergleich des RR-Intervall-Maximum (RRmax) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (***) $p < 0.001$

Zum anderen unterschied sich auch der kürzeste (RRmin) RR-Intervall signifikant zwischen Schizophrenen (649.7 ± 18.67 ms) und Gesunden (780.03 ± 17.56 ms) [$F(1,58) = 25.845$; $p = 0.0001$] (Abbildung 4.8).

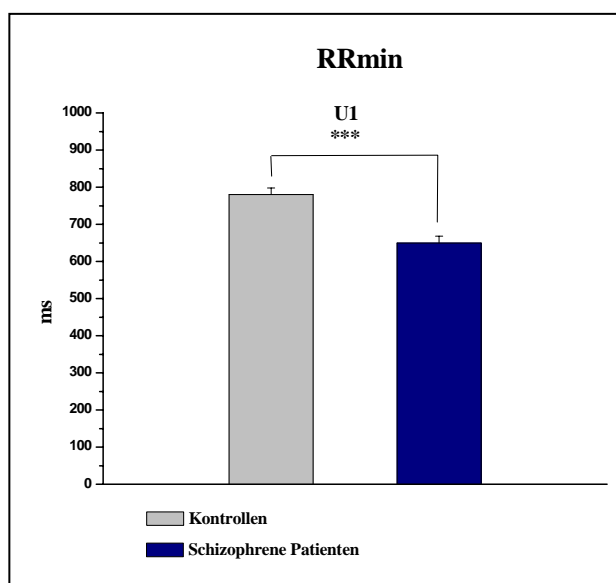


Abbildung 4.8

Vergleich des RR-Intervall-Minimum (RRmin) zwischen unmedizierten schizophrenen Patienten und Kontrollen (***) $p < 0.001$

4.2 Einfluss der Medikation zum Zeitpunkt U2

Die Messwiederholungs-MANOVA, in der die Untersuchungszeitpunkte U1 und U2 verglichen wurden, zeigte einen hochsignifikanten Unterschied für den Faktor *Gruppe* zu beiden Zeitpunkten [Wilks' Lambda = 0.415; $F(11,48) = 6.14$; $p = 0.0001$]. Jedoch konnte kein Unterschied für die Faktoren *Zeit* \times *Gruppe* im Hinblick auf den Effekt von Antipsychotika gefunden werden [$p = 0.52$]. Nachfolgend werden Parameter der 3 Teiluntersuchungen (Ruhe, vertiefte Respiration und Lagewechsel) grafisch dargestellt (Abbildung 4.9).

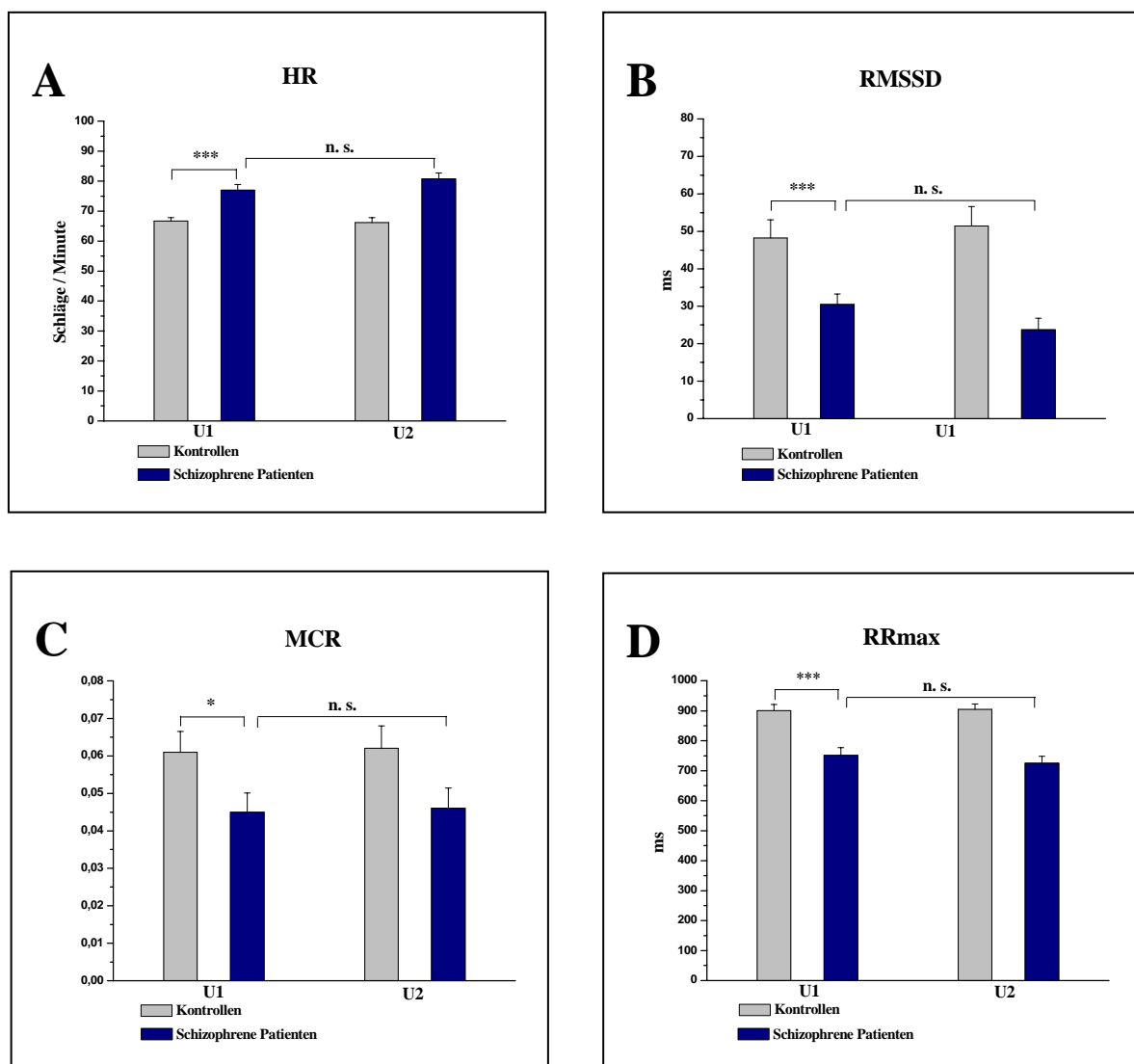


Abbildung 4.9

A: Vgl. der Herzfrequenz in Ruhe (HR)

B: Vgl. des Root Mean Squared of Successive Difference (RMSSD) in Ruhe

C: Vgl. des Mean Circular Resultant (MCR) bei vertiefter Respiration

D: Vgl. des RR-Intervall-Maximum (RRmax) bei Lagewechsel

zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen zu den Untersuchungszeitpunkten U1 und U2

(* $p=0.05$, *** $p=0.001$; n.s. = nicht signifikant)

Die QTc-Zeit zeigte weder bei unmedizierten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U1 noch nach Antipsychotikagabe zum Untersuchungszeitpunkt U2 eine signifikante Veränderung gegenüber den Kontrollen. Das verdeutlicht die nachfolgende Abbildung 4.10.

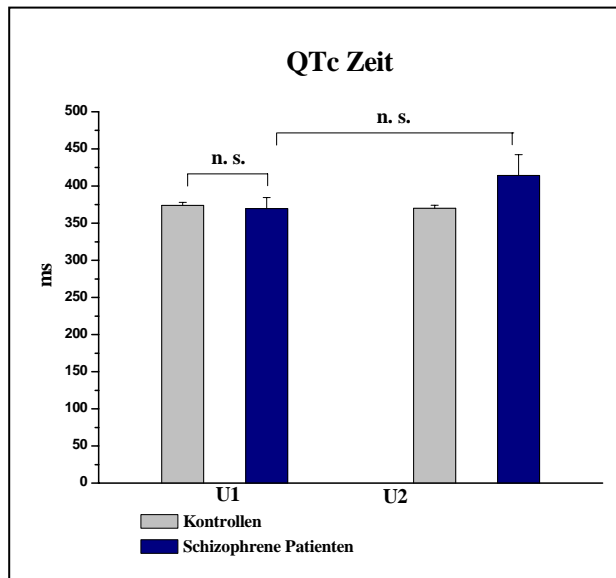


Abbildung 4.10

Vergleich der QTc-Zeit zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen zu den Untersuchungszeitpunkten U1 und U2 (n.s.=nicht signifikant)

In der nachfolgenden Tabelle 4.1 sind alle zu den Untersuchungszeitpunkten U1 vs. U2 erhobenen Parameter schizophrener Patienten als auch Kontrollen, die bisher nicht grafisch dargestellt wurden, zusammengefasst.

Tabelle 4.1

Ergebnisübersicht aller nicht grafisch dargestellten Parameter bei dem Vergleich des Untersuchungszeitpunkts U1 vs. Untersuchungszeitpunkt U2, Signifikanzen bezogen auf den Faktor Gruppe ($p=0.05$, ** $p=0.01$, *** $p=0.001$)*

Parameter	Untersuchungszeitpunkt U1		Untersuchungszeitpunkt U2	
Ruhe	Patienten	Kontrollen	Patienten	Kontrollen
HF (ms ²)	651.1±112.2**	1323±219.72	602.4±105.8	1120.5±161.27
LF (ms ²)	1075±148	1394±212	1193±221	1283±234
VLF (ms ²)	1165±162	1605±280	1214±172	1460±220
Respiration				
HRdr (Schläge/min)	75.98±3.13*	67.70±1.38	79.99±1.94	67.31±1.45
RMSSDdr (ms)	44.25±4.30*	61.82±5.38	36.86±3.63	67.63±5.66
Lagewechsel				
RRmin (ms)	649±18.67***	780±17.5	637±16.14	783±18.47

4.3 Einfluss des Geschlechts

An der Studie haben 19 schizophrene Frauen und 11 schizophrene Männer teilgenommen. Die gesunden Kontrollpersonen wurden den Patienten alters- und geschlechtsentsprechend angepasst. Die MANOVA ergab keine Signifikanzen für die Faktoren *Gruppe x Zeit x Geschlecht*. Demnach konnten wir mit unseren Messungen einen Einfluss des Geschlechts auf Veränderungen des ANS nicht nachweisen.

4.4 Einfluss der Erkrankungsdauer

Die Dauer der Erkrankung korreliert mit dem RMSSD in Ruhe ($r = 0.43$, $p = 0.018$), der LF ($r = 0.46$, $p = 0.01$), der HF ($r = 0.43$, $p = 0.019$) und dem MCR ($r = 0.53$, $p = 0.003$) bei unmedizierten akut erkrankten Patienten. Nach schrittweiser multipler Regression mit den autonomen Parametern als Vorhersagewert, erwies sich der MCR als signifikante Einflussgröße bezogen auf die unterschiedliche Erkrankungsdauer sowohl bei unmedizierten ($R^2 = 0.28$, $F(1,28) = 10.7$, $p = 0.003$, $\beta = -0.525$), als auch bei medizierten Patienten ($R^2 = 0.34$, $F(1,28) = 14.41$, $p = 0.001$, $\beta = -0.583$). Wie in der Abbildung 4.11 veranschaulicht, weisen Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer einen niedrigen MCR auf. Patienten, welche dagegen erstmalig an Schizophrenie erkrankt sind, oder nur wenige Jahre an der Erkrankung leiden, haben einen hohen MCR.

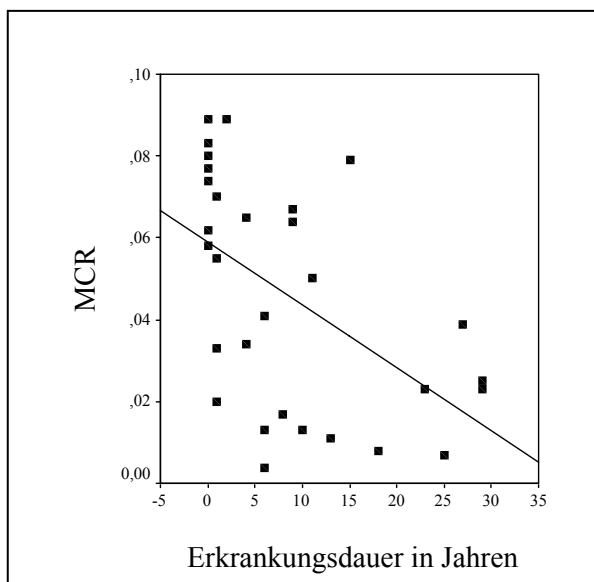


Abbildung 4.11

Einfluss des Mean Circular Resultant (MCR) auf die unterschiedliche Erkrankungsdauer bei unmedizierten als auch medizierten Patienten

4.5 Einfluss der Symptomatik

Psychopathologische Skalen:

Um die HRV der Patienten in einem vergleichbaren Stadium der Erkrankung zu messen, fanden beide Teiluntersuchungen innerhalb von 3 Tagen statt. Überdies erfolgte für jeden Patienten vor und nach Beginn der Antipsychotikatherapie eine genaue Beurteilung der Symptomatik mittels der SANS und der SAPS. Bei vergleichbarem Krankheitsstadium ergab der T-Test signifikante Unterschiede zwischen der SAPS in U1 vs. U2 ($p < 0.003$) und der SANS in U1 vs. U2 ($p < 0.012$).

Schrittweise multiple Regression:

Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der SAPS und der VLF ($r = 0.45$, $p = 0.014$). Die SAPS setzt sich aus Subskalen zusammen. Um zu untersuchen, wie stark der Einfluss der einzelnen Skalen auf die VLF ist, führten wir die schrittweise multiple Regression mit den Subskalen Wahn, Halluzination und Denkstörung als Vorhersagewert durch. Dabei lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variation der VLF und dem Wahn bei unmedizierten Patienten feststellen ($R^2 = 0.14$, $F(1,28) = 4.6$, $p = 0.04$, $\beta = 0.377$). Deutlich bis schwer ausgeprägtes Wahnerleben korreliert bei unmedizierten Patienten mit einer hohen VLF (Abbildung 4.12). Es konnte keine Korrelation nach Therapiebeginn mit Antipsychotika gefunden werden.

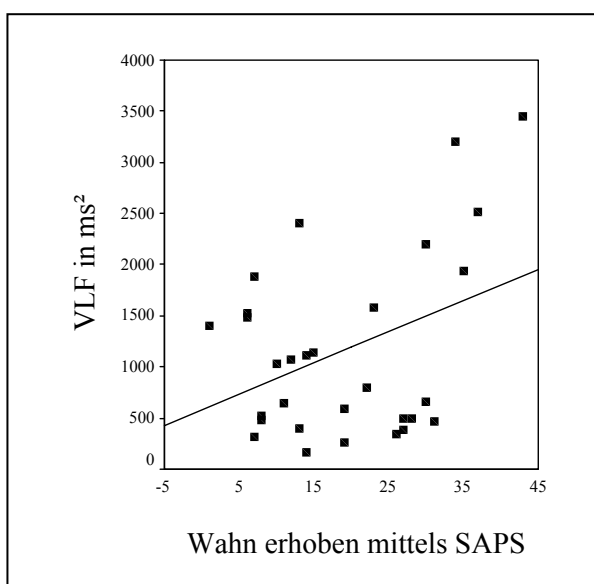


Abbildung 4.12

Zusammenhang zwischen der Very Low Frequency (VLF) und der Ausprägung des Wahns erhoben mit Hilfe der Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

5 Diskussion

Die Schizophrenie ist verbunden mit einem 2-3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko (Olbrich et al. 2004). Unter anderem werden hierfür Störungen der kardialen Erregung in Betracht gezogen. So wiesen Hennessy et al. (2002) bei schizophrenen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand sowie für ventrikuläre Arrhythmien gegenüber der Normalbevölkerung nach. Nielsen et al. (1988) bringen die Beeinträchtigung kardiovaskulärer Funktionen mit einer Dysbalance des ANS schizophrener Patienten in Verbindung. Unklar ist, worin die Ursache gestörter autonomer Prozesse liegt und inwieweit sich diese Veränderungen möglicherweise auf alterierte Hirnfunktionen zurückführen lassen. Valkonen-Korhonen et al. (2003) postulieren zumindest für die akute Phase der Erkrankung eine Störung von kortiko-subkortikalen Kreisläufen, die das Autonome Nervensystem beeinflussen. Toichi et al. (1999) sehen eine Verbindung zwischen der zentralen Verarbeitung kognitiver Prozesse und peripheren Funktionen des Autonomen Nervensystems.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Herzratenvariabilität in der Schizophrenie. Die HRV ist Ausdruck des autonomen Einflusses am Herzen. Im Mittelpunkt der Untersuchung stand die Frage, ob die akute Psychose parasympathische als auch sympathisch regulierte Abläufe des ANS beeinflusst. Von besonderem Interesse war dabei, ob die Dauer der Erkrankung, die Schwere der Symptomatik, das Geschlecht und die Einnahme von Antipsychotika Einflussfaktoren auf das ANS darstellen.

5.1 Veränderungen des ANS in der Schizophrenie

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten mit Hilfe von elektrophysiologischen Methoden bei schizophrenen Patienten Veränderungen des vegetativen Nervensystems nachweisen.

Bereits 1975 verwendete Zahn in einer Übersichtsarbeit den Begriff des *Arousal* als Umschreibung für psychophysiologische Funktionen, die mit einer gesteigerten sympathischen Aktivität einhergehen. Er kam zu dem Schluss, dass Schizophrene in einem überwiegenden Teil der bisherigen experimentellen Untersuchungen einen höheren Grad an *Arousal* verglichen mit gesunden Kontrollpersonen aufwiesen (Zahn 1975). In einer späteren Arbeit zur Messung der Elektrodermalen Aktivität (EDA) unterstrich er seine These: Die EDA stellte bis vor wenigen Jahren ein sehr verbreitetes Verfahren zur Untersuchung des Autonomen Nervensystems dar (Zahn et al. 1989). Sie ist Ausdruck der Aktivierung des

Sympathikus unter Beteiligung der sympathisch innervierten Schweißdrüsen. Zahn stellte fest, dass unmedizierte akut erkrankte Schizophrene verglichen mit Gesunden eine höhere spontane Fluktuation der EDA und damit größere sympathische Aktivität erkennen lassen (Zahn et al. 1981) und erklärt dies mit der lebhaften Positivsymptomatik im akuten Stadium der Psychose (Zahn et al. 1989).

Andere elektrophysiologische Untersuchungen wie die Erfassung der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität bestätigen die These eines gesteigerten Sympathikotonus bei akut erkrankten schizophrenen Patienten. Eine erhöhte Herzfrequenz bei Schizophrenen als Ausdruck eines erhöhten *Arousal* findet sich beispielsweise in den Arbeiten von Malmö et al. (1951), Zahn et al. (1975, 1981, 1997) und Volz et al. (1994). Rechlin et al. führten 1994 erstmalig bei 20 Patienten mit paranoider Schizophrenie Herzfrequenzanalysen durch. Das Kollektiv setzte sich dabei aus 10 schizophrenen Patienten mit einer Erstmanifestation der Erkrankung und 10 chronisch erkrankten Patienten zusammen. Er fand im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte Herzfrequenz bei sonst unauffälligen HRV-Parametern. Rechlin erklärt dies ebenso mit einem Überwiegen sympathischer Aktivität (Rechlin et al. 1994). Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Patienten mit Erstmanifestation bereits vor der HRV-Messung Haloperidol bzw. Perazin kombiniert mit einem niedrigpotenten Antipsychotikum erhalten haben, so dass von einem Einfluss der Medikamente auf die HRV ausgegangen werden muss.

Unsere Untersuchung bestätigt die Studien über erhöhte Herzfrequenzen schizophrener Patienten. Die Ruhemessung zum Untersuchungszeitpunkt U1 bei unmedizierten akut psychotischen Patienten ergab einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich der Herzfrequenz im Vergleich zu Gesunden. Im Gegensatz zu den bisher zitierten Autoren interpretieren wir jedoch unser Ergebnis eher als Unterfunktion parasymphathischer Efferenzen. Deutlich wird dies zudem durch den signifikant verminderten RMSSD. Der RMSSD repräsentiert efferente parasymphathische Aktivität, die hauptsächlich durch den N. vagus vermittelt wird (Rechlin 1995a). Auch die HF ist signifikant vermindert. Die zu den Spektralparametern zählende HF unterliegt ebenso parasymphathischer Modulation (Ziegler et al. 1992, Rechlin 1995a, Malik 1996, Agelink et al. 2001b). Eine Verminderung der HF spiegelt somit einen verminderten Parasympathikotonus wider. Eine sensitive spezifische Methode, indirekt den vagalen Einfluss auf das Herz zu bestimmen, stellt die Messung der HRV unter vertiefter In- und Expiration dar. Hier werden autonome Regulationsmechanismen provoziert (Ziegler et al. 1992, Rechlin 1995b). Aussagekräftige Parameter sind wiederum der RMSSD und außerdem der MCR. Beide sind Ausdruck parasymphathischer Aktivität (Rechlin

1995a, Rechlin 1995b) und waren bei schizophrenen Patienten unter forcierter Atmung als Ausdruck physiologischer Provokation signifikant vermindert. Ebenso stellt der Orthostaseindex in der HRV-Messung eine repräsentative Möglichkeit zur Erforschung autonomer Einflüsse dar. Der überwiegende Teil dieses Reflexes wird parasympathisch, nur ein kleiner Teil sympathisch, kontrolliert (Rechlin 1995b). Auch hier waren bei Schizophrenen im Vergleich mit Gesunden sowohl kürzestes als auch längstes RR-Intervall zwischen den QRS-Komplexen hochsignifikant vermindert. Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse bei unmedizierten akut psychotischen Patienten in Ruhe als auch unter physiologischen Provokationsbedingungen einen deutlich verminderten Einfluss des Parasympathikus auf das Herz erkennen.

Vagale Hypoaktivität wurde auch schon in einer Studie von Toichi et al. (1999) postuliert. Den Ergebnissen zur Berechnung der HRV liegen im Unterschied zu unseren Untersuchungen nicht die *Frequency Domain*- und *Time Domain Analysis* sondern der *Lorenz Plot* zu Grunde. Zur Erfassung parasympathischer Parameter dient hierbei der *Cardiac Vagal Index* (CVI), vergleichbar der HF-Komponente aus der *Frequency Domain Analysis*. Der *Cardiac Sympathic Index* (CSI) hingegen spiegelt die sympathische Komponente, ähnlich der LF aus der *Frequency Domain Analysis* wider. Ergebnis der Studie war eine Verminderung des CVI als Ausdruck verringerter parasympathischer Aktivität bei gleichzeitiger Zunahme der schizophrenen Symptomatik. Jedoch waren alle 53 von Toichi et al. untersuchten Patienten auf Haloperidol, Fluphenacin und Perfenacin eingestellt. Nach Aussagen der Arbeitsgruppe ist der Einfluss auf kardiovaskuläre Funktionen verglichen mit anderen Antipsychotika gering (Toichi et al. 1999). Dennoch bleibt offen, inwieweit die Medikamente in Toichis Studie tatsächlich Veränderungen der parasympathischen Aktivität bedingen, so dass die Studie unter diesem Aspekt sehr kritisch betrachtet werden muss. Mit der gleichen Methode wurde die HRV in einer Studie von Okada et al. (2003) bei 15 chronisch schizophrenen Patienten gemessen. Okada et al. (2003) konnten die Ergebnisse von Toichi et al. (1999) replizieren. Aber auch hier waren alle Patienten mit Haloperidol mediziert weshalb eine Interaktion des Antipsychotikums mit autonomen Prozessen nicht ausgeschlossen werden kann.

Nur wenige Studien haben die HRV bei unmedizierten akut psychotischen Patienten untersucht. Eine Schwierigkeit besteht darin, dass die Mehrzahl der Patienten auf eine dauerhafte Einnahme von Antipsychotika angewiesen ist. Selbst eine Unterbrechung der Therapie führt zu einer ausgeprägten und nachhaltigen Abnahme der HRV, was experimentelle Untersuchungen erschwert. In unserer Studie haben wir insgesamt 30 Schizophrene untersucht, davon 7 Patienten bei denen die Erkrankung erstmalig auftrat und

mit Sicherheit keine Medikamentenrückstände zu erwarten waren. Zudem gehört bei Aufnahme eines akut erkrankten Patienten in unsere Klinik die toxikologische Untersuchung des Blutes zur Routinediagnostik. Hierbei wurden im Rahmen der Nachweisgrenze keine Rückstände der verschiedenen Substanzen gefunden. Trotz laborchemischer Überprüfung des Blutes und anamnestischer bzw. fremdanamnestischer Angabe über eine mindestens 8 wöchige Antipsychotikapause verbleibt ein Restrisiko bezüglich der Interaktion von Antipsychotika auf die HRV, dessen man sich bei der Beurteilung bewusst sein muss. Eine weitere Studie, welche die Herzratenvariabilität an unmedizierten akut psychotischen Patienten untersucht hat, stammt von Valkonen-Korhonen et al. (2003). Bei den 17 erstmalig erkrankten Patienten waren der RMSSD und die HF als Ausdruck verminderter parasympathischer Aktivität signifikant vermindert. Dies stimmt mit unseren Untersuchungen überein. Dennoch lässt sich die Aussage von Valkonen-Korhonen et al. (2003) nur eingeschränkt mit unseren Ergebnissen vergleichen, da sich das Kollektiv aus Patienten mit einer akuten Psychose des schizophrenen und schizoaffectiven Formenkreises zusammensetzte. So weit uns bekannt ist, liefert deshalb unsere Studie erstmals Ergebnisse zur verminderten Herzratenvariabilität bei unmedizierten akut erkrankten schizophrenen Patienten. Die von uns untersuchten autonomen Parameter waren signifikant zu einem gesunden Vergleichskollektiv verändert. Wir erklären dies mit einer Verminderung des Parasympathikotonus (Bär et al. 2005) und schließen uns damit den Aussagen Toichi et al. (1999) sowie Valkonen Korhonen et al. (2003) an.

5.2 Ursachen autonomer Dysfunktion in der Schizophrenie

Welche Mechanismen der veränderten vagalen Aktivität zu Grunde liegen, ist derzeit nicht bekannt. Im Folgenden sollen neurobiologische Hypothesen, welche die autonomen Veränderungen in der Schizophrenie möglicherweise erklären, diskutiert werden.

5.2.1 Die kortikale und subkortikale Dysfunktion

Von Bedeutung für die Regulation des Autonomen Nervensystems sind Anteile des zentralen und des peripheren Nervensystems, welche auf unterschiedliche Weise interagieren.

Interessant sind Erkenntnisse, die auf eine asymmetrische Innervation *peripherer* parasympathischer als auch sympathischer Efferenzen am Herzen schließen lassen. So wird die chronotrope Herzaktivität (Modulation der Herzfrequenz) hauptsächlich über den rechtsseitig gelegenen N. vagus sowie das rechte sympathische Ganglion stellatum moduliert (Wittling 1995). Hingegen bestimmen linksseitig gelegene periphere sympathische als auch

parasympathische Strukturen die inotrope (Modulation der Kontraktionskraft) und dromotrope (Modulation der Erregungsüberleitung) Herzaktivität (Wittling 1995).

Im Hinblick auf die lateralisierte Innervation des Herzens auf peripherer Ebene liegt die Vermutung einer *zentralen* asymmetrischen Innervation kardialer Strukturen nahe. Möglich ist eine lateralisierte Regulation autonomer Prozesse sowohl durch kortikale als auch subkortikale Hirnstrukturen. So konnte die unilaterale elektrische Stimulierung der ventrolateralen Medulla oblongata zeigen, dass die linke Hälfte vorrangigen Einfluss auf die Herzkontraktilität, die rechte Hälfte dagegen Einfluss auf die Herzfrequenz hat (Shapoval et al. 1991). Von Bedeutung für das ANS ist jedoch auch der Kortex. Insbesondere seit Roger Sperrys Pionierarbeit (1974) über Patienten mit chirurgisch getrennten Hirnhemisphären wird auch über die funktionelle Asymmetrie der beiden Hemisphären in Bezug auf die vegetative Verarbeitung geforscht (Wittling 1995). Dabei wird angenommen, dass die kardiovaskuläre Aktivität mit unterschiedlicher Intensität von beiden Hemisphären moduliert wird. Während die rechte Hemisphäre vornehmlich Einfluss auf sympathische Funktionen am Herzen hat (Hachinski et al. 1992, Wittling 1995), überwiegt bei der linken Hemisphäre eher der Einfluss auf die parasympathische kardiale Innervation (Hachinski et al. 1992, Wittling 1995, Hilz et al. 2001). Dies konnten eine Reihe von experimentellen Studien belegen, bei denen durch intrakarotide Amobarbitalgabe (Wada-Test) oder mittels operativen Verschluss der entsprechenden Zerebralarterien die Aktivität einer Hemisphäre gezielt unterdrückt wurde (Rosen et al. 1982, Zamrini et al. 1990, Hachinski et al. 1992, Hilz et al. 2001). So kommt es bei Blockade der rechten Hemisphäre zur signifikanten Senkung des Blutdruckes und zu einer Erhöhung des *High Frequency* Anteils in der Spektralanalyse (Hilz et al. 2001). Dies spricht für ein Überwiegen des Parasympathikus in der noch funktionierenden linken Hemisphäre. Die Blockade der linken Hemisphäre hingegen führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdruckes und des *Low Frequency* Anteils der Spektralanalyse (Hilz et al. 2001). Das kann als ein Überwiegen des sympathischen Einflusses der rechten Hemisphäre bei unterdrückter linker Hemisphäre interpretiert werden. Kortikale Strukturen beeinflussen dabei auf direktem Weg subkortikale Strukturen, welche für autonome Funktionen verantwortlich sind. Anatomisches Korrelat bilden kortikale Bahnen, die von frontalen Hirnregionen in rostrale Anteile ziehen und auf kardiovaskuläre Prozesse einwirken. Insbesondere der präfrontale Kortex ist eng mit subkortikalen Anteilen wie dem dorsomedialen Nucleus (DM) des Thalamus und dem zentromedianen-parafaszikulären Komplex (Akert und von Monakow 1980) verknüpft. Die paralamelläre Region des DM wiederum ist bidirektional mit der

Medulla oblongata entlang fronto-kortiko-dentatorubro-thalamischen Bahnen verbunden (Demaree 1997).

Beide Hemisphären übernehmen also bei der Regulierung vegetativer kardialer Prozesse unterschiedliche Aufgaben. Gleichzeitig bestehen enge Verknüpfungen und ein wechselseitiger Einfluss. Dies lässt den Schluss zu, dass es bei einer Beeinträchtigung von Funktionen der Hemisphären je nach Lokalisation zu unterschiedlichen vegetativen Störungen kommen kann (Hilz et al. 2001).

Verschiedene Studien konnten eine Störung der physiologischen Asymmetrie zwischen linker und rechter Hemisphäre bei schizophrenen Patienten nachweisen. Flor-Henry postulierte bereits 1969 eine linkshemisphärische Dysfunktion. Spätere Studien bestätigen dies. So führen Gruzelier und Raine (1994) eine verminderte *Skin Conductance Orienting Response* (SCOR) der linken Hand als Ausdruck vegetativer Prozesse auf eine linkshemisphärische Dysfunktion zurück. Andere Arbeiten gehen von einer Überfunktion der linken Hemisphäre aus (Nachshon 1980). Hingegen gibt es Autoren, welche die rechte Hemisphäre mit einer vegetativen Dysfunktion in Verbindung bringen: Malaspina et al. (1997) untersuchten die HRV während der Präsentation unterschiedlicher komplexer Töne (Komplexer Tontest) bei 23 Patienten, bei denen eine Schizophrenie oder schizoaffektive Störung nach DSM- IV diagnostiziert worden war. Während bei Gesunden das linke Ohr und damit die rechte Hemisphäre bei der Erkennung komplexer Töne dominiert, konnte bei schizophrenen Patienten mit einer niedrigen HRV als Ausdruck vegetativer Dysfunktion kein Unterschied bezüglich der Erkennung dargebotener Töne gefunden werden. Unklar bleibt, ob die vegetative Dysfunktion der rechten Hemisphäre auf eine Hypoaktivität der rechten bzw. Hyperaktivität der linken Hemisphäre zurückzuführen ist (Malaspina et al. 1997). Eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse zur Hemisphärendominanz bei schizophrenen Patienten liegt möglicherweise in der Therapie mit Antipsychotika (Purdon and Flor-Henry 2000). Verschiedene Autoren konnten einen Wechsel in der Bedeutung der beiden Hirnhälften für das ANS nach Gabe von Antipsychotika beobachten (Tomer und Flor-Henry 1989).

Wir konnten mittels Bestimmung der Herzratenvariabilität eine vagale Hypoaktivität bei schizophrenen Patienten nachweisen. Alle Parameter, welche mit parasympathischer Aktivität in Verbindung gebracht werden, waren in unseren Untersuchungen bei unmedizierten akut erkrankten schizophrenen Patienten vermindert. Wenn man die bisherigen Darlegungen stark vereinfacht und so von einer physiologischen Beeinflussung des Parasympathikus durch die

linke Hemisphäre, wie sie Hilz et al. (2001) postuliert, ausgeht, lässt sich unser Ergebnis möglicherweise mit einer Störung von autonomen Funktionen der linken Hemisphäre in einen Zusammenhang bringen.

Die Hypothese, dass der erniedrigte Parasympathikotonus im Zusammenhang mit einer Überaktivität des Sympathikus steht, bedarf weiterer Erforschung. Im Gegensatz zu anderen Studien haben wir keine Hinweise auf eine Überaktivierung des Sympathikotonus gefunden. Ein sympathischer Marker in der Untersuchung der Herzratenvariabilität stellt die *Low Frequency* dar. Wenn auch in der Literatur kontrovers diskutiert, reflektiert dieser Parameter den Einfluss des Norepinephrin auf die Herzfrequenz und deshalb sympathische Aktivität. Der Anteil der *Low Frequency* in der Spektralanalyse bei schizophrenen Patienten unterschied sich jedoch nicht von der unseres Kontrollkollektivs.

Neben den bisher beschriebenen Veränderungen zur Hemisphärenasymmetrie gibt es noch eine Reihe weiterer hirnmorphologischer Befunde bei schizophrenen Patienten. Häufig repliziert sind neben Ventrikelvergrößerungen (Nopoulos et al. 1995) Hirnvolumenreduktionen sowohl kortikaler Strukturen, insbesondere des Temporallappens (Egan et al. 1994, Sullivan et al. 1998), des Frontallappens (Andreasen et al. 1994, Woodruff et al. 1997) und des Zerebellums (Nopoulos et al. 1999) als auch subkortikaler Anteile wie des Thalamus (Andreasen et al. 1994, Gaser et al. 1999) und der Basalganglien (Elkashef et al. 1994). Eine gestörte Zytoarchitektur in Form von einer verminderten Neuronengröße im Hippocampus wird ebenso beschrieben (Arnold et al. 1995, Zaidel et al. 1997, Weinberger 1999). Inwieweit diese veränderten anatomischen Strukturen bei schizophrenen Patienten in einem Zusammenhang mit Funktionen des Autonomen Nervensystem stehen, bedarf genauerer Untersuchung. Zumindest weisen zahlreiche Befunde bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auf eine enge Beziehung zwischen morphologisch veränderten Hirnstrukturen und dem ANS hin. Ein sehr häufig replizierter Befund ist eine Dysfunktion des ANS verbunden mit Veränderungen im Frontalhirn bei Patienten mit einem antisozialen und aggressiven Verhalten (Raine 2002). Longitudinalstudien belegen, dass Patienten, bei denen bereits als Kind eine extrem niedrige Herzfrequenz gemessen wurde, später ein besonders aggressives Verhalten aufwiesen (Moffitt und Caspi 2001). Wie bildgebende Verfahren in Studien mit Straftätern zeigen konnten, gründet sich dieses Verhalten auf funktionelle Defizite in anterioren Hirnregionen, insbesondere des Frontallappens (Raine 1993). Als Mechanismus für die Wechselbeziehung frontaler Hirnstrukturen und die Regulierung des ANS wird dabei unter anderem eine Störung noradrenerger Funktionen in Betracht gezogen (Raine 2002).

Zusammenfassend wird deutlich, dass das ZNS unter physiologischen Bedingungen eine wichtige Rolle in der Regulierung autonomer Prozesse einnimmt. Wie Studien bei schizophrenen Patienten gezeigt haben, gibt es immer mehr Hinweise auf eine Störung zentraler Strukturen, welche in Verbindung mit Veränderungen autonomer Funktionen stehen könnten. Auf Grund der komplexen Verknüpfung und der daraus folgenden wechselseitigen Beeinflussung ist es bisher aber noch nicht gelungen, Hirnstrukturen zu identifizieren, welche für die autonome Dysfunktion bei schizophrenen Patienten verantwortlich sind. Im Hinblick auf fatale Folgen wie dem plötzlichen Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen oder der malignen Hypertonie, welche bei Gesunden nach zentralen Ereignissen wie dem Hirninfarkt oder einer subarachnoidalen Blutung beobachtet wurden (Tokgozoglu et al. 1999, Hufschmidt und Lücking 2003), und der Tatsache, dass die erhöhte Mortalität bei schizophrenen Patienten mit einer Fehlregulation kardialer Funktionen in Zusammenhang steht, wird jedoch die Bedeutung weiterer Forschung offenkundig.

5.2.2 Psychopathologie und Erkrankungsdauer

Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang zwischen den autonomen Veränderungen bei schizophrenen Patienten und der Ausprägung psychopathologischer Symptome der Erkrankung.

Die Funktion des Autonomen Nervensystem ist eng gekoppelt an kognitive Prozesse des Organismus. Seit der Pionierarbeit von Kalsbeek und Etema (1963) stellt die Messung der HRV ein geeignetes Mittel zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen beiden Systemen dar (Redondo und Del Valle-Inc 1992). Dabei konnten Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen, dass die Reaktion auf verschiedene Ereignisse sich in unterschiedlicher Weise auf das Autonome Nervensystems auswirkt (Berntson et al. 1997). Ein häufig replizierter Befund besteht darin, dass eine zunehmende mentale Belastung zu einer Verminderung der HRV führt, wobei noch offen ist, welche physiologischen Mechanismen zu Grunde liegen (Redondo und Del Valle-Inc 1992). So lässt sich beispielsweise ein nachhaltiger Einfluss auf die HRV bei Managern beobachten, welche durch Stressoren wie hohe Verantwortung, Erfolgsdruck, interpersonelle Konflikte täglich einer hohen psychischen Belastung ausgesetzt sind (Makowiec-Dabrowska und Bortkiewicz 1990). Paganie et al. untersuchten 1991 an einem gesunden Kollektiv den Zusammenhang zwischen dem Lösen arithmetischer Aufgaben unter einem vorgegebenen Zeitlimit und der vegetativen Reaktion. Auch diese Arbeitsgruppe postuliert, dass mentaler Stress zu einer Verminderung der Herzratenvariabilität (HRV) führt, was sich in parasympathischen Markern wie der *High*

Frequency widerspiegelt. Bestätigt wird diese Aussage durch Wood et al. (2002): Sie untersuchten die Reaktion des Autonomen Nervensystems bei einem gesunden Kollektiv in einem Aufmerksamkeitstest. Die Teilnehmer waren aufgefordert bei der Präsentation eines visuellen bzw. akustischen Reizes einen Druckknopf zu betätigen: Wenngleich es zum Anstieg der in ihrer Bedeutung umstrittenen *Low Frequency* kam, sanken Variationskoeffizient und *High Frequency* als Ausdruck einer verminderten HRV (Wood et al. 2002).

Über die Vergleichbarkeit kognitiver Verarbeitung externer Stimuli mit zerebralen Prozessen, wie sie z.B. bei akustischer oder visueller Halluzination ablaufen, kann nur spekuliert werden. Toichi et al. (1999) zumindest fanden Hinweise, dass psychopathologische Symptome schizophrener Patienten eine Art mentalen Stressor darstellen. Sie haben die Herzratenvariabilität in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung untersucht und festgestellt, dass die Schwere der Symptomatik mit einer Verminderung der HRV einhergeht. Selbst nach Ausschluss einiger Patienten, die neben den schizophreniespezifischen Symptomen emotionale Faktoren wie Anspannung und Erregung aufwiesen, blieb das Ergebnis signifikant. Daraus zieht die Arbeitsgruppe den Schluss, dass nicht nur emotionale Faktoren, die bekanntermaßen in einem engen Wechselspiel mit vegetativen Prozessen stehen (Stark et al. 1999), sondern auch psychopathologische Symptome der Schizophrenie wie Halluzinationen und Denkstörungen als eine Art mentaler Stressor die HRV supprimieren (Toichi et al. 1999). Anders formuliert lässt sich die Unterfunktion des Parasympathikus möglicherweise mit der Summe der psychopathologischen Symptome der Psychose erklären. Offen bleibt, auf welche Weise diese Symptome Einfluss auf die HRV nehmen. In einer Studie von Jansen et al. (2000) wurde die Auswirkung von Stress bei schizophrenen Patienten auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse überprüft. Es zeigte sich bei den Patienten, im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv, ein vermindertes Ansprechen des Kortisol unter psychosozialem Stress. Dies lässt vermuten, dass die psychotischen Symptome, welche in einem engen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Stressreaktion stehen (Jansen et al. 2000), Einfluss auf die Kortisolausschüttung nehmen können. Neuroendokrine Botenstoffe wie das Kortisol wiederum modifizieren unter anderem die HRV (Vieweg 2002), so dass eine Beziehung zwischen der Ausprägung psychotischer Symptome und kortisolinduzierter Modifikation der HRV denkbar erscheint.

Wir haben mittels SANS und SAPS die Schwere der Symptomatik bei Patienten unserer Studie quantifiziert. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Wahns und dem Anteil der *Very Low Frequency* in der Spektralanalyse. Deutlich bis

schwer ausgeprägtes Wahnerleben korreliert dabei mit einer hohen VLF. Die Bedeutung der VLF ist nach wie vor ungeklärt (Cohen und Taylor 2002). Es werden verschiedene Einflussgrößen wie zirkulierende Neurohormone und thermoregulatorische Prozesse in Betracht gezogen (Baumert et al. 1995, Brenner et al. 1997). Wir konnten zumindest eine Abhängigkeit kardiovaskulärer Aktivität von der Schwere der Symptomatik in unserer Arbeit nachweisen (Bär et al. 2005) und bestätigen die Untersuchungen von Toichi et al. (1999). Die Aussage Toichis et al. (1999), dass psychopathologische Symptome als mentaler Stressor wirken und die HRV beeinflussen, bleibt für uns spekulativ und bedarf genauerer wissenschaftlicher Belege.

Wichtig wäre überdies, welchen Einfluss die Schizophrenie langfristig auf das Autonome Nervensystem ausübt. Wir konnten zeigen, dass die Dauer der Erkrankung in einem signifikanten Zusammenhang mit dem parasympathischen Marker MCR (Rechlin 1995b) aufweist. Der Verlauf der Schizophrenie ist in der Mehrzahl der Fälle durch wiederkehrende akute psychotische Exazerbationen gefolgt von symptomärmeren Intervallen gekennzeichnet. Wenngleich wir in unserer Studie ausnahmslos Patienten in einer akuten Phase untersucht haben, unterschied sich das Kollektiv in Bezug auf die Krankungsdauer. Bei 7 Patienten handelte es sich um die erste Episode der Schizophrenie, weitere 7 Patienten waren weniger als 5 Jahre erkrankt, alle übrigen 16 Patienten wiesen eine Krankheitsdauer von bis zu 29 Jahren auf. Ein hoher MCR korrelierte dabei mit einer kurzen Anamnese. Anders ausgedrückt weisen chronisch Kranke bezogen auf den MCR eine niedrigere vagale Aktivität auf als Patienten mit einer erstmaligen akuten Psychose. Nach unserem Wissen gibt es dazu noch keine weitere Studie. Es liegt jedoch nahe, diese Diskrepanz mit einer Schädigung entsprechender nervaler Strukturen zu erklären. Zukünftige Untersuchungen sollten der Frage nachgehen, worin die Ursache der Schädigung liegt. Möglich ist eine Progression bereits vorbestehender anatomischer Fehlbildungen und den damit verbundenen funktionellen Defiziten. Zur effizienten Therapie der Schizophrenie ist jedoch auch eine Langzeittherapie mit Antipsychotika (AP) notwendig (Olbrich et al. 2004). Denkbar sind deshalb auch Nebenwirkungen der Medikamente, die, vergleichbar den Spätdyskinesien bei hochpotenten AP, relevante Strukturen des Gehirns längerfristig beeinflussen. Hinweise dafür liefern bildgebende Verfahren, die differenzielle Antipsychotikaeffekte nach Langzeitbehandlung mit typischen Antipsychotika im Vergleich zu atypischen Antipsychotika zeigen. So kommt es zu einer Volumenzunahme der Basalganglien nach der Therapie mit typischen AP, welche sich nach der Gabe von atypischen AP normalisiert (Schmitt et al. 2001).

5.2.3 Das Geschlecht

Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass es Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Schizophrenen bezogen auf neuropathologische, psychopathologische Befunde sowie funktionelle Störungen gibt (Gattaz et al. 1994, Harris 1997). Zahn et al. haben 1981 vegetative Parameter bei 46 schizophrenen Patienten und einem gesunden Kontrollkollektiv (118 Teilnehmer) untersucht, sie unter anderem hinsichtlich geschlechtsspezifischen Veränderungen verglichen. Demnach zeigen schizophrene Frauen bei der Messung der basalen elektrodermalen Hautaktivität ein signifikant verschiedenes Muster verglichen mit gesunden Frauen. Zwischen schizophrenen und gesunden Männern gab es keinen signifikanten Unterschied.

Wir haben die Ergebnisse von 19 schizophrenen Frauen sowie 11 schizophrenen Männern mit altersentsprechenden gesunden Teilnehmern unserer Studie verglichen. Die MANOVA mit dem Faktor *Geschlecht* zeigte dabei keinen signifikanten Unterschied. Schizophrene Frauen unterscheiden sich in ihrer Herzratenvariabilität nicht von schizophrenen Männern. Dennoch ist eine Abhängigkeit der HRV vom Geschlecht durchaus denkbar, da die kardiovaskuläre Funktion nicht nur para- bzw. sympathischem Einfluss unterliegt, sondern auch endokrinologisch moduliert wird (Wittling 1995, Vieweg 2002). Einfluss auf das QTc-Intervall eines Herzzyklus haben z. B. Androgene, weshalb Frauen und Männer einem unterschiedlichen Risiko von Herzrhythmusstörungen ausgesetzt sind (Woosley 1998).

5.2.4 Der Einfluss von Antipsychotika

Die bisher diskutierten Aspekte zur Ursache autonomer Veränderungen in der Schizophrenie begründen sich vor allem aus der Ätiopathogenese der Erkrankung. So basiert die Interpretation unserer Ergebnisse bei *unmedizierten* akut psychotischen Patienten auf Beobachtungen aus Neuropathologie, Pathophysiologie und Psychopathologie der Schizophrenie.

Es ist jedoch ebenso wichtig zu untersuchen, welchen Einfluss Antipsychotika auf die Erkrankung ausüben. Deshalb fand eine erneute Messung der HRV 2-3 Tage nach Medikation statt. Da der Verlauf der Schizophrenie durch einen Wechsel von akuten psychotischen Phasen mit symptomärmeren Intervallen gekennzeichnet ist, wählten wir diesen Zeitpunkt, um die HRV der Patienten in einem vergleichbaren Stadium der Erkrankung zu messen.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben schizophrene Patienten in Bezug auf diese Fragestellung untersucht. Es herrscht breiter Konsens darüber, dass Beeinträchtigungen des Autonomen Nervensystems in engem Zusammenhang mit dem Rezeptorbindungsprofil der Medikamente

stehen (Benkert und Hippus 1998). Klinisch kommt es neben den erwünschten antipsychotischen Effekten auch zu einer Reihe von unerwünschten Begleiterscheinungen. Von relevanter Bedeutung sind vor allem Substanzen mit der Blockade der mACh- sowie α_1 -Rezeptoren. Ein charakteristischer Vertreter ist das atypische Antipsychotikum Clozapin, dessen Nachweis über den Einfluss auf das Autonome Nervensystem in vielen Studien gelang (Meltzer et al. 2002). Es zeigte sich eine konzentrationsabhängige Erhöhung der Herzrate bzw. eine Verminderung parasymphathischer Parameter wie der *High Frequency* (Zahn und Pickar 1993, Rechlin 1995a, Agelink et al. 1998, Agelink et al. 2001a, Cohen et al. 2001). Die Reduktion der HRV korreliert dabei indirekt mit der Plasmakonzentration des Clozapin (Rechlin 1995a). Obwohl der gleichen chemischen Gruppe zugehörig, ist der Einfluss von Olanzapin auf die HRV bei schizophrenen Patienten verglichen mit Clozapin gering (Cohen et al. 2001, Eschweiler et al. 2002), so dass sich die Aussage, dass atypische AP ein größeres Potenzial zur Beeinträchtigung der HRV als typische AP haben, nicht verallgemeinern lässt. Nur wenig Effekt zeigt Haloperidol (Agelink et al. 1998, Toichi et al. 1999, Cohen et al. 2001). Gänzlich unbeeinflusst bleibt die HRV bei der Gabe von Amisulprid, einer Substanz, die lediglich D₂-Rezeptoren angreift und offensichtlich keinen direkten Einfluss auf das Autonome Nervensystem ausübt (Agelink et al. 2001a). Ein weiteres Risiko autonomer Veränderungen liegt in der Ausbildung ventrikulärer Arrhythmien, hervorgerufen durch *Torsade de point*-Tachykardien. *Torsade de point*-Tachykardien lassen sich durch eine verlängerte QT- Zeit des Herzzyklus provozieren (Meltzer et al. 2002). Die verschiedenen Antipsychotika weisen ein unterschiedliches Potenzial zur QT-Verlängerung auf. An erster Stelle werden in der Literatur das Thioridazin gefolgt von Ziprasidon genannt. Weniger Einfluss üben Quetiapin, Risperidon und Olanzapin aus (Meltzer et al. 2002).

Wir haben im zweiten Teil der Studie die akut psychotischen Patienten mediziert. Die Wahl des Medikamentes entsprach dem üblichen Standard dieses Hauses und wurde je nach Ausprägung der Symptomatik individuell angepasst. Dabei erhielten 27 Patienten ein atypisches und 3 Patienten ein typisches Antipsychotikum (siehe Tab 3.1, Kap 3). Die Messung der HRV nach 3 Tagen ergab signifikante Unterschiede der Parameter schizophrener Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Jedoch konnten wir keine signifikante Veränderung gegenüber den Ergebnissen noch unmedizierter Patienten feststellen. Die Antipsychotika tragen in unseren Messungen also weder zur Verbesserung noch zur Verschlechterung der bestehenden autonomen Veränderungen bei. Möglicherweise lässt sich dies auf zu niedrige Serumkonzentrationen der Substanzen im Blut zurückführen. Dem widerspricht jedoch die signifikant verbesserte klinische Symptomatik, die wir mittels

strukturiertem Interview quantifiziert haben. Zudem sind in der Literatur Studien beschrieben, in welchen es bereits nach 3- tägiger Behandlung mit Antipsychotika zu signifikanten Veränderungen der HRV kam (Agelink et al. 1998). Ein weiterer Aspekt, weshalb wir keine Veränderungen feststellen konnten, liegt möglicherweise in der Auswahl der Medikamente. Lediglich 2 der Patienten erhielten das stark anti-cholinerg und anti- α_1 -adenerg wirkende Clozapin, dagegen 9 Patienten Olanzapin und 3 Patienten Haloperidol, welche nachgewiesenermaßen weniger Einfluss auf vegetative Parameter haben (Cohen et al. 2001). Ebenso konnten wir bei den Patienten keine signifikant verlängerte QTc-Zeit nachweisen. Nur 2 Patienten erhielten Ziprasidon, was zu einer deutlichen QTc-Verlängerung führt (Meltzer et al. 2002, Vieweg 2002). Bei allen anderen wurden Medikamente gegeben, die sich weniger auf die QTc-Zeit auswirken.

Um unsere Ergebnisse noch einmal zusammenzufassen, konnten wir bei akut erkrankten schizophrenen Patienten nach Pharmakotherapie keine unmittelbaren signifikanten Effekte auf die HRV nachweisen. Weitere Erkenntnisse sind nötig, um die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen autonomer Funktion bei schizophrenen Patienten und der Interaktion mit Antipsychotika zu verstehen. Insbesondere von Bedeutung wäre die genaue Untersuchung der Langzeitwirkungen von Antipsychotika auf die kardiale autonome Funktion, da eine suffiziente Therapie der Schizophrenie nur durch eine Dauermedikation möglich ist (Olbrich et al. 2004).

5.3 Limitation der Studie

Ziel der Studie war die Untersuchung von autonomen Veränderungen bei unmedizierten und medizierten akut psychotischen Patienten mit Hilfe der Herzfrequenzanalyse. Durch die Entwicklung der Computertechnologie ist die Analyse der HRV innerhalb von zwei Jahrzehnten zu einer Methode gereift, die es ermöglicht, genaue Auskünfte zum Verhalten der Herzaktivität zu erhalten (Sroka 2001). Zur exakten Beurteilung kardiovaskulärer Prozesse ist dieser Funktionstest jedoch nicht ausreichend und weist einige Mängel auf.

Die Interpretation der HRV erfolgte über einen linearen Berechnungsansatz. Neben dem von uns verwendeten linearen Berechnungsansatz zur HRV gibt es jedoch auch einen nichtlinearen Ansatz. Zukünftige Studien zur Herzfrequenzanalyse sollten beide Ansätze in Bezug auf die Interpretation des Ergebnisses berücksichtigen.

Besondere Bedeutung im linearen Berechnungsansatz kommen der Analyse im Zeitbereich (*Time Domain Analysis*) und der Analyse im Frequenzbereich (*Frequency Domain Analysis*)

zu. Die mittels *Frequency Domain Analysis*“ bestimmten Spektralparameter VLF, LF und HF in unserer Studie liefern jedoch nur Absolutwerte der Leistungsdichte. Die Einführung von *normalized units* (nu) bietet die Möglichkeit der Bestimmung von Relativwerten bezogen auf ein Gesamtleistungsspektrum. Dabei werden die Einzelkomponenten durch die Summe der Leistungsdichte aller Spektralparameter dividiert. Die auf diese Weise bestimmten VLFnu, LFnua und HFnu besitzen eine größere Aussagekraft und sollten in nachfolgenden Studien verwendet werden.

Die Messung der HRV in unserer Studie war zeitlich begrenzt. Es können lediglich Aussagen über die HRV innerhalb von etwa 10 min getroffen werden. Langzeitmessungen über 24 Stunden sind notwendig, um besonders niedrigfrequente Schwankungen der HRV sowie zirkadian bedingte Einflüsse zu messen.

Zudem erfasst die Messung der Herzfrequenzanalyse vorrangig parasympathische Parameter. Um eine umfassende Aussage über Veränderungen im ANS zu treffen, ist eine Kombination verschiedener Funktionstests sinnvoll. So kommen der Messung von Blutdruckschwankungen bei Orthostasebelastung und während des Valsalvamanövers besondere Bedeutung bei der Beurteilung sympathisch regulierter Prozesse zu.

Der 1. Teil der Untersuchung fand bei unmedizierten akut psychotischen Patienten statt. Im Anschluss begann die Pharmakotherapie nach einem dem Standard des Hauses entsprechenden Schema. Nach durchschnittlich 3 Tagen erfolgte der 2. Teil der Untersuchung, um den Einfluss der Antipsychotika auf die HRV zu prüfen. Die nachweislich unterschiedlichen Wirkungen der Medikamente auf die HRV sollten in Folgestudien durch gezielten Einsatz unabhängig voneinander untersucht werden.

Die Einschätzung von Art und Schweregrad der Symptomatik erfolgte in unserer Studie mittels der SANS und SAPS. Um eine Konstanz in der Bewertung zu gewährleisten, wurde das strukturierte Interview (vollständige Darstellung siehe Anhang) mit den schizophrenen Patienten in unserer Studie immer vom gleichen Untersucher durchgeführt. Um subjektive Eindrücke des Untersuchers zu minimieren, sollten zukünftige Befragungen jedoch doppelt blind durchgeführt werden.

5.4 Ausblick

Der Verlauf der Schizophrenie ist durch einen Wechsel von akuten psychotischen Phasen mit symptomärmeren Intervallen gekennzeichnet. Um die HRV der Patienten in einem vergleichbaren Stadium der Erkrankung zu messen, fanden beide Teiluntersuchungen unserer

Studie innerhalb von 3 Tagen statt. Von Bedeutung ist jedoch auch die Untersuchung der HRV nach größeren Zeitabständen, um eine Aussage über Langzeiteffekte der Erkrankung auf das ANS treffen zu können.

Weiterführende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe weisen auf eine Dysfunktion des Barorezeptorreflexes bei schizophrenen Patienten hin. Dieser Reflex ist ein wesentlicher Bestandteil des kardiovaskulären Regelsystems. Die Barorezeptoren kontrollieren das Verhalten der Blutgefäße (z.B. Kontraktion bzw. Dilatation der Arterien) und der Herzfrequenz auf kurzzeitige Blutdruckänderungen. Da Blutdruckveränderungen vorrangig sympathischer Kontrolle unterliegen (Schachinger et al. 2001) lässt die Dysregulation des Barorezeptorreflexes eine Störung sympathischer Regelkreise vermuten. Dies bedarf jedoch weiterer wissenschaftlicher Belege.

Zudem sollten zukünftige Studien die Messung der HRV mit bildgebende Verfahren verbinden. Das ANS und damit auch die kardiovaskuläre Aktivität wird von verschiedenen Strukturen des ZNS reguliert. PET und fMRT Studien bieten eine Möglichkeit, die während der HRV-Messung parallel ablaufenden zentralen Prozesse zu studieren und die für das ANS bedeutsamen Hirnregionen genauer zu untersuchen. Ein weiteres Verfahren stellt die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) dar, bei dem die durch die Stimulation verschiedener Hirnareale hervorgerufenen Veränderungen auf das Herz-Kreislaufsystem untersucht werden können.

Eine weitere Möglichkeit, die für das ANS relevanten zentralen Strukturen zu erforschen, bieten *post mortem*- Studien. Besondere Bedeutung kommen hierbei der neuropathologischen Untersuchung des Nucleus tractus solitarius, verschiedenen Kernen der Medulla oblongata, dem Nucleus ambiguus, dem suprachiasmatischen Nucleus, dem paraventriculären Nucleus, dem retinohypothalamischen Traktus und dem geniculohypothalamischen Traktus zu. Nach Masters und Stevenson (2003) spielen diese zentralen Regionen bezogen auf die kardiovaskuläre Kontrolle eine besondere Rolle.

Außerdem könnte die pharmakologische Intervention bei Gesunden mit Agonisten und spezifischen Antagonisten verschiedener Transmittersysteme wie Dopamin, Serotonin und Glutamin Aufschluss über zentrale Mechanismen der autonomen Regulation geben.

Abschließend soll noch einmal auf die Bedeutung prospektiver Langzeitstudien hingewiesen werden. Da die erhöhte Mortalität bei schizophrenen Patienten mit einer Fehlregulation kardialer Funktionen in Zusammenhang gebracht wird, stellen Langzeitstudien eine gute Möglichkeit zur Risikostratifizierung dar.

6 Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung von autonomen Veränderungen in der akuten Phase der Schizophrenie. Dazu haben wir die Herzfrequenzvariabilität bei 30 unmedizierten akut psychotischen Patienten untersucht.

Die Studie bestätigt frühere Untersuchungen zu signifikant erhöhten Herzfrequenzen in der akuten Phase der Erkrankung. Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen (Rechlin et al. 1994) erklären wir diesen Befund mit einer Unterfunktion des Parasympathikus (Bär et al. 2005). Darauf weisen signifikant verminderte HRV-Parameter wie der RMSSD, die HF, der MCR hin, welche Ausdruck parasympathischer Aktivität sind. Die Herzratenvariabilität bei unmedizierten schizophrenen Patienten ist also im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv signifikant erniedrigt. Vagale Hypoaktivität wurde schon in einer Studie von Toichi et al. (1999) postuliert. Ebenso bestätigen Valkonen Korhonen et al. (2003) dieses Phänomen.

Über die Mechanismen, welche der autonomen Dysfunktion zu Grunde liegen kann nur spekuliert werden: Das ZNS spielt unter physiologischen Bedingungen eine wichtige Rolle bei der Regulierung autonomer Prozesse. Es gibt eindeutige Hinweise auf eine Störung zentraler Strukturen bei schizophrenen Patienten, so dass ein Zusammenhang zwischen veränderten Hirnstrukturen und der Dysfunktion autonomer Prozesse plausibel erscheint. Wir konnten außerdem nachweisen, dass die Ausprägung der Symptomatik die HRV beeinflusst. Es zeigte sich dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Positivsymptomatik und dem Anteil der *Very Low Frequency* in der Spektralanalyse. Dabei korreliert mittel bis schwer ausgeprägtes Wahnerleben mit einer hohen VLF. Möglicherweise stellen psychotische Symptome eine Art mentalen Stressor dar, der die HRV supprimiert. Auf welche Weise dies geschieht, bedarf weiterer wissenschaftlicher Untersuchung. Zudem konnten wir in unserer Studie einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und dem parasympathischen Marker MCR darstellen. Chronisch kranke Patienten zeigen einen signifikant niedrigeren MCR verglichen mit schizophrenen Patienten, die eine kurze Anamnese aufweisen. Auch hierfür gibt es derzeit keine Erklärung. Bekannt ist, dass Antipsychotika zu einer Verminderung der HRV führen. Nach Beginn einer Pharmakotherapie fand deshalb eine erneute Messung der HRV bei den schizophrenen Patienten statt. Antipsychotika tragen jedoch in unseren Messungen weder zu einer Verschlechterung noch Verbesserung der bestehenden Veränderungen bei.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse unserer Studie bei unmedizierten akut schizophrenen Patienten eine signifikant verminderte vagale Aktivität erkennen lassen, welche sich unter Medikation nicht verändert. Die Ursache für diesem Befund ist nicht geklärt.

In Anbetracht der im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten Mortalität schizophrener Patienten (Brown et al. 2000), die sich neben anderen Risikofaktoren auch auf eine Fehlregulation kardialer Funktionen zurückführen lässt, wird jedoch die Bedeutung weiterer Forschung offenkundig.

7 Literatur-und Quellenverzeichnis

- Agelink MW, Malessa R, Kamcili E, Zeit T, Lemmer W, Bertling R, Klieser E. 1998.
Cardiovascular autonomic reactivity in schizophrenics under neuroleptic treatment: A potential predictor of short-term outcome? *Neuropsychobiology*, 38:19-24.
- Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E. 2001a.
Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 21:8-13.
- Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. 2001b.
Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*, 11:99-108.
- Akert K, Hartmann von Monakow K. 1980.
Relationships of precentral premotor and prefrontal cortex to the mediodorsal and intralaminar nuclei of the monkey thalamus.
Acta Neurobiol Exp (Wars), 40(1):7-25.
- Andreasen NC, Arndt S, Swayze V 2nd, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC, Yuh WT. 1994. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging.
Science, 266(5183):294-8.
- Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT. 1994. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging.
JAMA, 272(22):1763-9.

Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. 1995.

Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update.
Psychopathology, 28:7-17.

Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ. 1995.

Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions.
Am J Psychiatry, 152(5):738-48.

Baumert JH, Frey AW, Adt M. 1995.

[Analysis of heart rate variability. Background, method, and possible use in anesthesia] Anaesthesist, 44:677-686.

Bär KJ, Letzsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005.

Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. Journal of Psychiatric Research, in press

Benkert O, Hippus H. 1998.

Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag

Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. 1986.

An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability.
IEEE Trans Biomed Eng, 33(9):900-4.

Bernasconi P, Messmer E, Bernasconi A, Tholen A. 1998.

Assessment of the sympatho-vagal interaction in central serous chorioretinopathy measured by power spectral analysis of heart rate variability⁴. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 236:571-576.

- Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. 1997.
Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats.
Psychophysiology, 34(6):623-48.
- Birbaumer N, Schmidt RF. 1999.
Biologische Psychologie. Vierte Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 159
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. 1990.
Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 35:1-13.
- Brenner IK, Thomas S, Shephard RJ. 1997.
Spectral analysis of heart rate variability during heat exposure and repeated exercise 3.
Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 76:145-156.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. 2000.
Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177:212-217.
- Carlsson A. 1978.
Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 135:165-173.
- Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. 2001.
Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry*, 179:167-171.
- Cohen MA, Taylor JA. 2002.
Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*, 542:669-683.

- Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, Cipolotti L, Shallice T, Dolan RJ. 2003. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, 126:2139-2152.
- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW. 1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry*, 46:1145-1150.
- Davidson M. 2002.
Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 9:5-11.
- Demaree HA. 1997.
Analysis of Quantitative Electroencephalographic and Cardiovascular Responses to Stress among Low- and High-Hostiles [Dissertation]. Blacksburg: Virginia Polytechnic Institute and State University
- Dykman RA, Reese WG, Galbrecht CR, Ackerman PT, Sundermann RS. 1968.
Autonomic responses in psychiatric patients. *Ann N Y Acad Sci*, 147:239-303.
- Egan MF, Duncan CC, Suddath RL, Kirch DG, Mirsky AF, Wyatt RJ. 1994.
Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 11(3):259-71.
- Elkashef AM, Buchanan RW, Gellad F, Munson RC, Breier A. 1994.
Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: an MRI quantitative study. *Am J Psychiatry*, 151(5):752-5.
- Eschweiler GW, Bartels M, Langle G, Wild B, Gaertner I, Nickola M. 2002.
Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine? *Pharmacopsychiatry*, 35:96-100.

Flor Henry P. 1969.

Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy: etiological factors. *Am J Psychiatry*, 126(3):400-4.

Flor-Henry P. 1976.

Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology.
Ann N Y Acad Sci., 280:777-97.

Frank W. 1997.

Psychiatrie. 13. Auflage Ulm: Gustav Fischer Verlag, S.78

Furlan R, Crivellaro W, Dell'Orto S, Gentile E, Piazza S, Pagani MR, Tinelli M, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M. 1989. Circadian changes in vascular sympathetic activity in ambulant subjects. *J Hypertens Suppl*, 7(6):30-1.

Gaser C, Volz HP, Kiebel S, Riehemann S, Sauer H. 1999.

Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations-application to schizophrenia research. *Neuroimage*, 10(2):107-13.

Gattaz WF, Vogel P, Riecher Rossler A, Soddu G. 1994.

Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 36:137-139.

Genovely H, Pfeifer MA. 1988.

RR-variation: the autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 4:255-271.

Goldstein B, Woolf PD, DeKing D, DeLong DJ, Cox C, Kempinski MH. 1994.

Heart rate power spectrum and plasma catecholamine levels after postural change and cold pressor test. *Pediatr Res*, 36:358-363.

Gruzelier J, Raine A. 1994.

Bilateral electrodermal activity and cerebral mechanisms in syndromes of schizophrenia and the schizotypal personality. *Int J Psychophysiol*, 16:1-16.

- Guzzetti S, Spyrou N, Rosen SD, Mezzetti S, Martinoli E, Foale RA, Camici PG. 2002.
Low frequency spectral component of heart rate variability and myocardial beta-adrenoceptor density after acute myocardial infarction 3. *Basic Res Cardiol*, 97:97-104.
- Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. 1992.
Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Arch Neurol*, 49:697-702.
- Harris AH. 1997.
Menstrually related symptom changes in women with schizophrenia. *Schizophr Res*, 27:93-99.
- Haupt DW, Newcomer JW. 2001.
Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 62 (27):15-26.
- Häfner, Heinz. 2000.
Das Rätsel der Schizophrenie. München: C.H. Beck
- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL. 2002. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ*, 325:1070.
- Hilz MJ, Dutsch M, Perrine K, Nelson PK, Rauhut U, Devinsky O. 2001.
Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Ann Neurol*, 49:575-584.
- Hoyer D, Schmidt K, Zwiener U. 2002.
[Pathophysiological basics and clinical application of the complex HRV-analysis].
Intensiv- und Notfallbehandlung, 27:190-194.

Hufschmidt A, Lücking CH, Hrsg. 2003.

Neurologie compact Leitlinien für Klinik und Praxis. Dritte aktualisierte und erweiterte Auflage. New York: Georg Thieme -Verlag, 70

Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. 1998.

Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. Br J Psychiatry, 172:35-37.

Jablensky A. 1995.

Schizophrenia: The Epidemiological horizon. In: Hirsch,S.R.,D.R.Weinberger, Hrsg. Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science, 206-252.

Jakob H, Beckmann H. 1986.

Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. J Neural Transm, 65:303-326.

Jansen LM, Gispen-de Wied CC, Kahn RS. 2000.

Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. Psychopharmacology (Berl), 149:319-325.

Jänig W. 2001.

In: Schmidt RF, Schaible HG ,Hrsg. Neuro- und Sinnesphysiologie. Vierte Aufl. Berlin: Springer-Verlag,151-192.

Kannankeril PJ, Goldberger JJ. 2002.

Parasympathetic effects on cardiac electrophysiology during exercise and recovery. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282(6):H2091-8.

Karjalainen J, Viitasalo M, Manttari M, Manninen V. 1994.

Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. J Am Coll Cardiol, 23(7):1547-53.

Klingelhoef J, Sander D. 1997.

Cardiovascular consequences of clinical stroke.

Baillieres Clin Neurol, 6(2):309-35. Review.

Knable MB, Weinberger DR. 1995.

Are mental diseases brain diseases? The contribution of neuropathology to understanding of schizophrenic psychoses.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 245(4-5):224-30. Review.

Lidsky A, Hakerem G, Sutton S. 1971.

Pupillary reactions to single light pulses in psychiatric patients and normals. J Nerv Ment Dis, 153:286-291.

Low PA. 1997.

Laboratory Evaluation of Autonomic Function 10. Clinical Autonomic Disorders, 179-204.

Low PA, Pfeifer MA. 1997.

Standardization of Autonomic Function 4. Clinical Autonomic Disorders, 287-295.

Makowiec Dabrowska T, Bortkiewicz A. 1990.

The relationship between psychic workload and cardiovascular response in industrial men managers.

Pol J Occup Med, 3(3):323-31.

Malaspina D, Bruder G, Dalack GW, Storer S, Van Kammen M, Amador X, Glassman A,

Gorman J. 1997. Diminished cardiac vagal tone in schizophrenia: associations to brain laterality and age of onset. Biol Psychiatry, 41: 612-617.

Malik M. 1996.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology¹. *Circulation*, 93:1043-1065.

Malmö RB, Shagass C, Smith AA. 1951.

Responsiveness in Chronic Schizophrenia 9. *Journal of Personalit*, 163:395-375.

Masters JA, Stevenson JS. 2003.

A theoretical model of the role of brain stem nuclei in alcohol-mediated arrhythmogenesis in older adults. *Biol Res Nurs*, 4:218-231.

McCreadie RG. 2003.

Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry*, 183:534-539.

Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH, Vieweg WV. 2002.

Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry*, 63 (9):25-29.

Moffitt TE, Caspi A. 2001.

Childhood predictors differentiate life-course persistent and adolescence-limited antisocial pathways among males and females. *Dev Psychopathol*, 13(2):355-75.

Moser M, Lehofer M, Hoehn Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, Steinbrenner B, Voica M, Liebmann P, Zapotoczky HG. 1998. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord*, 48:115-124.

Murray RM, Lewis SW, Owen J, Foerster A. 1988.

The neurodevelopmental origins of dementia praecox. 90-107.

Nachshon I. 1980.

Hemispheric dysfunctioning in schizophrenia.

J Nerv Ment Dis, 168(4):241-2.

Nielsen BM, Mehlsen J, Behnke K. 1988.

Altered balance in the autonomic nervous system in schizophrenic patients. Clin

Physiol, 8:193-199.

Nopoulos P, Torres I, Flaum M, Andreasen NC, Ehrhardt JC, Yuh WT. 1995.

Brain morphology in first-episode schizophrenia.

Am J Psychiatry, 152(12):1721-3.

Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. 1999.

An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia:
evidence in support of the cognitive dysmetria concept.

Biol Psychiatry, 46(5):703-11.

Olbrich HM, Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R. 2004.

Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger M, Hrsg. Psychische
Erkrankungen. Zweite Aufl. München Jena: Urban und Fischer-Verlag, 454-511

O'Connell P, Woodruff PW, Wright I, Jones P, Murray RM. 1997.

Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted?

Schizophr Res, 23:97-106.

Okada T, Toichi M, Sakihama M. 2003.

Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic
symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol,
23:441-447.

- Pagani M, Rimoldi O, Pizzinelli P, Furlan R, Crivellaro W, Liberati D, Cerutti S, Malliani A. 1991. Assessment of the neural control of the circulation during psychological stress. *J Auton Nerv Syst*, 35:33-41.
- Porges SW. 2003.
The Polyvagal Theory: phylogenetic contributions to social behavior. *Physiol Behav*, 79:503-513.
- Procyshyn RM, Patel K, Thompson DL. 2004.
Smoking, anticholinergics and schizophrenia. *Schizophr Res*, 67:313-314.
- Purdon SE, Flor Henry P. 2000.
Asymmetrical olfactory acuity and neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schizophr Res*, 44:221-232.
- Raine A. 1993.
The psychopathology of crime: Criminal behavior as a clinical disorder. San Diego: Academic press.
- Raine A. 2002.
Annotation: the role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 43:417-434.
- Rechlin T. 1995a.
[Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation]. *Nervenarzt*, 66:678-685.
- Rechlin T. 1995b.
[The significance of heart rate analysis in psychiatric questions]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63:106-120.

Rechlin T, Beck G, Weis M, Kaschka WP. 1998.

Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 135:338-341.

Rechlin T, Claus D, Weis M. 1994.

Heart rate variability in schizophrenic patients and changes of autonomic heart rate parameters during treatment with clozapine. *Biol Psychiatry*, 35:888-892.

Redondo M, Del Valle-Inc. 1992.

Decrements in heart rate variability during memory search. *Int J Psychophysiol*, 13:29-35.

Rosen AD, Gur RC, Sussman N, Gur RE, Hurtig H. 1982.

Hemispheric asymmetry in the control of the heart rate. *Abstracts of Social Neuroscience*, 8:917

Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry Walsh J, Drummer OH, Palmer S, Browne C, Wallace C. 1998. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*, 172:331-336.

Schachinger H, Weinbacher M, Kiss A, Ritz R, Langewitz W. 2001.

Cardiovascular indices of peripheral and central sympathetic activation. *Psychosom Med*, 63(5):788-96

Schmitt A, Weber Fahr W, Jatzko A, Tost H, Henn FA, Braus DF. 2001.

[Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69:105-115.

Schroder J, Essig M, Baudendistel K, Jahn T, Gerdson I, Stockert A, Schad LR, Knopp MV.

1999. Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging 2. *Neuroimage*, 9:81-87.

Schumacher A. 2004.

Linear and nonlinear approaches to the analysis of R-R interval variability. Biol Res Nurs, 5:211-221.

Shapoval LN, Sagach VF, Pobegailo LS.1991.

Chemosensitive ventrolateral medulla in the cat: the fine structure and GABA-induced cardiovascular effects. J Auton Nerv Syst, 36:159-172.

Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. 1989.

The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics.
Psychol Med Monogr, 15:1-46.

Sroka K. 2001.

[Vagal depression and ischaemic heart disease - Expertise for the status conference on psychocardiology]. J.s.. Ref Type: Unpublished Work

Sullivan EV, Lim KO, Mathalon D, Marsh L, Beal DM, Harris D, Hoff AL, Faustman WO, Pfefferbaum A. 1998. A profile of cortical gray matter volume deficits characteristic of schizophrenia. Cereb Cortex, 8(2):117-24.

Toichi M, Kubota Y, Murai T, Kamio Y, Sakihama M, Toriuchi T, Inakuma T, Sengoku A, Miyoshi K. 1999. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. Int J Psychophysiol, 31:147-154.

Tokgozoglul SL, Batur MK, Top uoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. 1999.

Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. Stroke, 30:1307-1311.

Tomer R, Flor Henry P. 1989.

Neuroleptics reverse attention asymmetries in schizophrenic patients.
Biol Psychiatry, 25(7):852-60.

- Valkonen Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. 2003. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology*, 40:716-726.
- Van Horn JD, McManus IC. 1992.
Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle:brain ratio (VBR). *Br J Psychiatry*, 160:687-697.
- Vieweg WV. 2002.
Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 63 (9):18-24.
- Volz HP, Mackert A, Diefenbacher A, Friedrich A, Gaebel W, Muller H, Stock G, Moller HJ. 1994. Orthostatic challenge during neuroleptic test dose: a possible predictor of short-term outcome. *Neuropsychobiology*, 30:94-100.
- Weinberg CR, Pfeifer MA. 1984.
An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics*, 40:855-861.
- Weinberger DR. 1987.
Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660-669.
- Weinberger DR. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. 1999.
Biol Psychiatry, 45(4):395-402. Review.
- Wittling W. 1995.
Brain Asymmetry in the Control of Autonomic-Physiologic Activity 15. XXXXX. 305-357.

Wood R, Maraj B, Lee CM, Reyes R. 2002.

Short-term heart rate variability during a cognitive challenge in young and older adults. *Age Ageing*, 31:131-135.

Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ, Graves M, Bullmore ET, Murray RM. 1997. Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto-temporal dissociation. *Psychol Med*, 27(6):1257-66.

Woosley RL. 1998.

From bench to bedside: role of gender-based therapeutics in the clinical care of women. *J Womens Health*, 7(1):21-3. Review.

Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C. 1995.

Depression and heart rate variability. *Biol Psychiatry*, 38:768-770.

Zahn TP. 1975.

Psychophysiological concomitants of task performance in schizophrenia. 109-131.

Zahn TP, Carpenter WT Jr, McGlashan TH. 1981.

Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. method and comparison with normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 38:251-258.

Zahn TP, Frith CD, Steinhauer SR. 1989.

Autonomic Functioning in Schizophrenia: Electrodermal activity, Heart Rate, Pupillography 2. *Handbook of Schizophrenia*, 5:185-224.

Zahn TP, Pickar D. 1993.

Autonomic effects of clozapine in schizophrenia: comparison with placebo and fluphenazine. *Biol Psychiatry*, 34:3-12.

Zahn TP, Jacobsen LK, Gordon CT, McKenna K, Frazier JA, Rapoport JL. 1997.

Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 54:904-912.

Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. 1997.

Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia.

Am J Psychiatry, 154(6):812-8.

Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, Nichols FT, Lee GP, Figueroa RE, Thompson WO.

1990. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology*, 40:1408-1411.

Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA. 1992.

Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*, 9:166-175.

8 Anhang

Erhebungsmaterialien

Das strukturierte Interview zur Einschätzung von Positiv- und Negativsymptomatik (SAPS und SANS)

SAPS (*Scale of the Assessment of Positive Symptoms*)

Score	Bewertung der Positivsymptomatik
0	keine Symptomatik
1	fragliche Symptomatik
2	leicht: eindeutig einmal pro Woche vorhandene, aber sehr selten auftretende Symptomatik, die mitunter vom Patienten in Zweifel gezogen wird
3	mäßig: recht lebhaft, gelegentlich auftretende Symptomatik, die den Patienten in gewissem Ausmaß quält
4	ausgeprägt: sehr lebhaft, häufig auftretende und das Leben des Patienten stark beeinflussende Symptomatik
5	schwer: die Symptomatik tritt täglich auf, sie ist bizarr, ungewöhnlich, sehr lebhaft und äußerst störend

Halluzinationen

1. *Akustische Halluzinationen (außer kommentierende bzw. dialogische Stimmen)*: Haben Sie in den letzten Wochen Stimmen oder andere Geräusche gehört, auch wenn niemand in der Nähe war? Was haben die Stimmen gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

2. *Kommentierende Stimmen*: Haben Sie in der letzten Wochen Stimmen oder andere Geräusche gehört, die Ihr Tun oder Ihre Gedanken mit Kommentaren begleitet haben? Was haben sie gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

3. *Dialogische Stimmen*: Haben Sie zwei oder mehrere Stimmen miteinander reden gehört? Was haben sie gesagt? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

4. *Leibliche oder taktile Halluzinationen*: Haben Sie in der letzten Woche ein Brennen oder andere seltsame Empfindungen in Ihrem Körper verspürt? Welche waren es? Hatten Sie das Gefühl, dass sich dabei Form und Größe Ihres Körpers verändert? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

5. *Olfaktorische Halluzinationen*: Hatten Sie im letzten Monat merkwürdige Gerüche wahrgenommen, die andere nicht bestätigen konnten? Wenn ja, wie häufig traten diese auf?

6. *Optische Halluzinationen*: Hatten Sie im letzten Monat Visionen oder sahen Sie Dinge, die andere nicht sehen konnten? Was haben Sie gesehen? Trat dies beim Einschlafen oder Aufwachen auf? Wenn ja, wie häufig waren diese in der letzten Woche?

7. *Globalbeurteilung des Schweregrades der Halluzination*: Grundlage der Globalbeurteilung sind Dauer und Schweregrad, Intensität der Beschäftigung, Überzeugungsgrad und Auswirkungen auf die Handlungen des Patienten. Zu beachten ist das Ausmaß, in dem die Halluzinationen als bizarr oder ungewöhnlich zu betrachten sind. Außerdem sollen bisher nicht berücksichtigte Sinnestäuschungen in diese Bewertung eingehen.

Wahnerleben

8. *Verfolgungswahn*: Hatten Sie in der letzten Woche Schwierigkeiten im Umgang mit anderen Menschen? Hatten Sie das Gefühl, dass andere gegen Sie sind? Hat im letzten Monat jemand versucht, Ihnen Schaden zuzufügen?

9. *Eifersuchtswahn*: Hatten Sie im letzten Monat befürchtet, dass Ihr Partner untreu war? Welche Beweise hatten Sie?

10. *Schuld oder Versündigungswahn*: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, etwas Schreckliches getan zu haben, wofür Sie eine Strafe verdienen?

11. *Größenwahn*: Sind Sie ein ungewöhnlicher Mensch? Haben Sie besondere Kräfte oder Fähigkeiten? Glaubten Sie dies während des letzten Monats? Glauben Sie, dass Sie Großes erreichen werden?

12. *Religiöser Wahn*: Sind Sie ein religiöser Mensch? Welche religiöse Erziehung hatten Sie als Kind? Hatten Sie im letzten Monat ungewöhnliche religiöse Erlebnisse?

13. *Körperbezogener Wahn*: Stimmte etwas mit Ihrem Körper nicht? Hatten Sie dafür im letzten Monat einen Hinweis? Haben Sie im letzten Monat eine Veränderung Ihres Aussehens bemerkt?

14. Beziehungsideen und Beziehungswahn: Hatten Sie im letzten Monat beim Betreten des Raumes einmal den Eindruck, dass Menschen über Sie sprechen? Hatten Sie in Zeitschriften oder im Fernsehen etwas gesehen, das sich offenbar auf Sie bezog? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

15. Kontrollwahn: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl gehabt, von einer fremden Kraft von außen gesteuert zu werden? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

16. Gedankenlesen: Hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass andere Menschen Ihre Gedanken lesen können? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

17. Gedankenausbreitung: Hatten Sie im letzten Monat Ihre Gedanken laut werden gehört, als wären die Stimmen außerhalb des Kopfes? Hatten Sie das Gefühl, dass sich Ihre Gedanken ausbreiten, so dass andere Menschen sie hören können? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

18. Gedankeneingebung: Hatten Sie in der letzten Woche das Gefühl, dass Ihnen Gedanken von fremder Hand eingegeben wurden? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

19. Gedankenentzug: Hatten Sie in der letzten Woche das Gefühl, dass Ihnen Gedanken von einer fremden Macht entzogen worden sind? Wenn ja, wie häufig war dies in der letzten Woche?

20. Globalbeurteilung des Schweregrades des Wahnerlebens: Grundlage der Globalbeurteilung sind Dauer und Schweregrad, Intensität der Beschäftigung, Überzeugungsgrad und Auswirkungen auf die Handlungen des Patienten. Zu beachten ist, inwieweit das Wahnerleben als bizarr oder ungewöhnlich angesehen werden kann. Bisher nicht berücksichtigte Wahnerlebnisse sollen in diese Bewertung eingehen.

Bizarres Verhalten

21. Kleidung und Erscheinungsbild: Hat sich an Ihrem Äußerem etwas Ungewöhnliches verändert? Wie war das im letzten Monat?

22. Soziales und sexuelles Verhalten: Haben Sie im letzten Monat etwas getan, das anderen ungewöhnlich erschien oder die Aufmerksamkeit auf Sie gelenkt hat?

23. Aggressives und agitiertes Verhalten: Haben Sie im letzten Monat irgendetwas unternommen, um Tieren und Menschen Schaden zuzufügen? Waren Sie zornig auf jemanden? Haben Sie diesbezüglich etwas unternommen?

24. *Repetitives oder Stereotypes*: Gab es im letzten Monat Dinge, die Sie immer wieder tun mussten?

25. *Globalbeurteilung des Schweregrades bizarrer Verhaltensweisen*: Zu berücksichtigen sind Art des Verhaltens, das Ausmaß seiner Abweichung von den sozialen Normen, das Ausmaß der Einsicht des Patienten in sein abweichendes Verhalten und das Ausmaß, in welchem das Verhalten eindeutig bizarr ist.

Positive formale Denkstörungen

26. *Entgleisung (Assoziationslockerung)*: spontanes Sprechen, bei dem die Gedanken von einem Thema zum anderen abgleiten, das in einem klaren, aber schiefen Zusammenhang steht oder keinen Zusammenhang erkennen lässt; einzelne Aussagen können nebeneinander gestellt sein, ohne einen Bedeutungszusammenhang zu besitzen; der Kranke kann isosynkratisch von einem Bezugsrahmen zu einem anderen wechseln; das ursprüngliche Denkziel kommt abhanden

27. *Danebenreden*: danebenliegende, tangential oder sogar irrelevante Beantwortung einer Frage; die Antwort kann einen losen Bezug zur Frage haben, aber auch ohne jeden thematischen Zusammenhang sein; das Konzept des Danebenredens bezieht sich nur auf die Beantwortung von Fragen, nicht jedoch auf Übergänge beim spontanen Reden

28. *Inkohärenz (Zerfahrenheit, Wortsalat, Schizophasie)*: zeitweise Veränderung der Sprache bis zur Unverständlichkeit; Inkohärenz geht oft mit Entgleisungen einher; Unterscheidungsmerkmal ist die Störung innerhalb eines Satzes, wobei Wörter oder Satzteile zusammenhangslos verbunden werden

29. *Unlogisches Denken*: Sprechmuster, bei dem unlogische Schlüsse gezogen werden; Ergebnis sind nicht folgerichtige Aussagen; induktive Schlüsse, die auf falschen Prämissen ohne echte Wahnvorstellungen beruhen

30. *Umständliches Denken*: ein Sprachmuster, welches indirekt und nur auf Umwegen sein Ziel erreicht; beim Versuch etwas zu erklären, verliert sich der Patient in Einzelheiten und macht mitunter Nebenbemerkungen; Denkziel wird jedoch erreicht, wenn man dem Patient erlaubt, lange genug zu sprechen

31. *Rededrang*: durchschnittliches und im Vergleich zu den sozialen Geflogenheiten vermehrtes spontanes Sprechen; der Patient redet rasch, lässt sich nur schwer unterbrechen; einige Sätze werden nicht beendet, um eine neue Idee aufzugreifen

32. *Ablenkbarkeit*: während einer Diskussion oder eines Interviews hört der Patient mitten in einem Satz auf zu sprechen, wechselt das Thema auf Grund des eben erlebten Reizes

33. *Klangassoziationen*: Sprachmuster, bei dem die Auswahl der Wörter mehr vom Klang als von der Bedeutung bestimmt wird, so dass die Verständlichkeit der Rede schlechter wird

34. *Globalbeurteilung positiver formaler Denkstörungen*: Der Interviewer muss bei der Bewertung den Typ der Störung, das Ausmaß der Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit des Patienten, die Häufigkeit des Auftretens und den Schweregrad der Denkstörung berücksichtigen.

SANS (*Scale of the Assessment of Negative Symptoms*)

Score	Bewertung der Negativsymptomatik
0	normaler (unauffälliger) Befund
1	fragliche Symptomatik
2	leichte Symptomatik
3	mäßige Symptomatik
4	deutliche Symptomatik
5	schwere Symptomatik

Affektverflachung oder Affektstarrheit

1. *Starrer Gesichtsausdruck*: das Gesicht des Patienten erscheint hölzern; der Gesichtsausdruck wechselt weniger, als es der gefühlsmäßige Inhalt des Gespräches erwarten lässt

2. *Verminderte Spontanbewegung*: der Patient zeigt wenig oder keine Spontanbewegung, wie z.B. das Wechseln der Sitzhaltung, Bewegung von Händen oder Beinen

3. *Armut der Ausdrucksbewegungen*: der Patient benutzt seinen Körper nicht als Ausdrucksmittel, durch z.B. Handbewegungen

4. *Geringer Augenkontakt*: der Patient vermeidet Blickkontakt, schaut selbst beim Sprechen durch den Untersucher hindurch

5. *Fehlende affektive Auslenkbarkeit*: dem Patienten misslingt es, situationsadäquat zu lächeln oder zu lachen

6. *Unangemessener Affekt*: der Affekt ist nicht flach oder abgestumpft, sondern unangemessen und widerspruchsvoll

7. *Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit*: dem Patienten misslingt ein normales sprachliches Betonungsmuster, weitgehend monotone Sprache

8. *Globale Beurteilung der affektiven Verminderung*: Die Globalbeurteilung sollte sich auf den allgemeinen Schweregrad der Affektverflachung und Affektstarrheit beziehen, wie Teilnahmslosigkeit, Augenkontakt, Gesichtsausdruck (Mimik) und monotone Sprache.

Alogie

9. *Verarmung der Sprechweise*: die Antwort ist in Umfang und Differenzierung eingeschränkt, einsilbig, konkretistisch, unpräzise.

10. *Verarmung des Gesprächsinhaltes*: die Antworten enthalten wenig oder keinen konkreten Inhalt, sind banalisiert oder zu verallgemeinernd

11. *Gedankenabreißen*: der Patient berichtet spontan oder auf Nachfrage, dass seine Gedanken plötzlich weg sind

12. *Erhöhte Antwortlatenz*: der Patient braucht unverhältnismäßig lange, um Fragen zu beantworten; bei Nachfragen zeigt sich jedoch, dass der Patient die Frage aufgefasst hat

13. *Globalbeurteilung der Alogie*: Beurteilt werden soll die Verarmung des Sprechens und des Gesprächsinhaltes.

Abuli-Apathie

14. *Pflege und Hygiene*: der Patient vernachlässigt seine Kleidung und seine Körperpflege

15. *Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung*: der Patient muss zur Arbeits- und Beschäftigungstherapie angehalten werden oder weigert sich, dort hinzugehen; nimmt nicht an den Aktivitäten der Station teil

16. *Körperliche Energielosigkeit*: der Patient tendiert zu körperlicher Trägheit, sitzt Stunden nur da, ohne spontane Aktivitäten zu unternehmen

17. *Globalbeurteilung*: Bei Vorhandensein von 1-2 auffallenden Symptomen sollte nur deren Ausprägungsgrad beurteilt werden.

Anhedonie-sozialer Rückzug

18. *Freizeitvergnügen und Aktivitäten*: der Patient hat wenig oder keine Interessen, Aktivitäten oder Hobbys; sowohl Qualität als auch Quantität sollen beurteilt werden

19. *Sexuelles Interesse*: der Patient berichtet über nachlassende Libido oder unbefriedigende sexuelle Kontakte

20. *Fähigkeit, Intimitäten und Nähe zu fühlen*: der Patient ist unfähig, zu einer Kontaktperson eine persönliche Beziehung aufzubauen und/oder aufrechtzuerhalten, insbesondere seinem Partner oder seiner Familie gegenüber

21. *Verhältnis zu Verwandten und Freunden*: der Patient hat wenige oder keine Freunde; zieht es vor, alleine zu sein.

22. *Globale Beurteilung von Anhedonie-sozialem Rückzug*: Beurteilt werden soll der allgemeine Schweregrad des Anhedonie-sozialen Rückzug-Komplexes unter Berücksichtigung von Alter und sozialem Status.

Aufmerksamkeit

23. *Soziale Unaufmerksamkeit*: der Patient scheint desinteressiert und unaktiviert; er wirkt abwesend

24. *Unaufmerksamkeit während der psychologischen Testung*: Aufgabenstellung ist 7 von 100 zu subtrahieren und das Wort „Welt“ rückwärts buchstabieren lassen

25. *Globale Beurteilung*: Beurteilt werden sollen die Aufmerksamkeit und Konzentration, sowohl das klinische Bild, als auch die Ausführung der Testaufgaben.

Lebenslauf

Andrea Letzsch

geboren am 9.2.1976 in Jena

Sep 1982-Aug 1990 POS „Wilhelm Pieck“ Stadtroda

Sep 1990-Aug 1991 Holzlandgymnasium Hermsdorf

Sep 1991-Mai 1994 Staatliches Gymnasium „J.H.Pestalozzi“ Stadtroda

Jun 1994 Abitur

Sep 1994-Feb 1995 FSJ als Hilfsschwester Wald-Klinikum Gera

Mär 1995-Aug 1996 Mitarbeit bei „Aktion Sühnezeichen Friedensdienste“(NGO) in Israel

Okt 1996-Sep 2004 Studium der Humanmedizin an der FSU Jena

Feb 2000-Juni 2000 ERASMUS Austauschsemester Valladolid/Spanien

Apr 2004 3. Staatsexamen

Okt 2004 Beginn als Assistenzärztin im Kreisspital Männedorf/Schweiz

Jena, den

Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Dr. med. Karl Jürgen Bär für die wirklich ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit danken. Er hat mich mit viel Energie, Geduld und ebenso Humor bei der Umsetzung der Arbeit unterstützt. Zudem hat er es durch seine Begeisterung für Forschung und Lehre geschafft, mein Interesse für das Fach Psychiatrie und insbesondere für die Psychophysiologie zu wecken.

Besondere Anerkennung und tiefer Respekt gilt allen Patienten, die sich trotz der Belastung durch die akute Psychose für unsere Untersuchung zur Verfügung gestellt haben. Ich habe für mich persönlich im Umgang mit den Patienten sehr viel gelernt und mag diese Erfahrung nicht missen.

Bedanken möchte ich mich natürlich auch bei allen Freunden und Bekannten, die ihre Zeit und Geduld für die aufwendigen Kontrollmessungen geopfert haben.

Die Fertigstellung dieser Arbeit war nicht immer einfach, ganz gleich ob technische Probleme bei der Versuchsdurchführung, Fragen beim Auswerten und Schreiben der Arbeit, das Korrekturlesen oder das so wichtige ermutigende Wort zwischendurch. Ich danke deshalb ganz besonders meiner Familie, meinen Freunden und der Arbeitsgruppe Psychophysiologie der Klinik für Psychiatrie der FSU Jena für die vielfältige Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Karl Jürgen Bär

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Andrea Letzsch